



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

ARTRITIS CRÓNICAS DE INICIO PEDIÁTRICO:
LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL Y SUS TIPOS

PEDIATRIC ONSET CHRONIC ARTHRITIS:
JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS AND ITS TYPES

Autora

Leyre Aldaz Sánchez

Directora

Marta Medrano San Ildefonso

Facultad de Medicina

2024/25



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

Resumen

La Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) es un término amplio que engloba a las artritis crónicas de origen desconocido, de más de 6 semanas de duración y que aparecen antes de los 16 años. La AIJ es la enfermedad reumática crónica más frecuente en la infancia. Según la clasificación de la *International League Against Rheumatism* (ILAR), existen siete categorías de AIJ mutuamente excluyentes entre sí, basándose en las manifestaciones clínicas durante los 6 primeros meses de enfermedad. A pesar de que la clasificación ILAR ha permitido homogeneizar subgrupos de pacientes con AIJ y ha sido de gran utilidad en investigación, está siendo criticada ya que no distingue las formas de artritis crónica observadas en adultos y niños, de aquellas que son exclusivas de la infancia. Por ello, se están realizando esfuerzos para proporcionar una nueva clasificación basada en la evidencia. La patogénesis de la AIJ es mayoritariamente desconocida. Las hipótesis asocian mecanismos inmunológicos y ambientales que actúan sobre un individuo genéticamente predispuesto. En los últimos años, ha habido una gran mejoría en el manejo de la enfermedad, debido a la disponibilidad de nuevos fármacos biológicos con dianas específicas y ensayos clínicos de colaboración internacional. El objetivo del tratamiento es reducir la actividad de la enfermedad hasta alcanzar la enfermedad clínicamente inactiva o la remisión clínica. Al tratarse de una enfermedad crónica, tiene un gran impacto sobre la vida del paciente y su entorno, por lo que la mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud es un objetivo clave, junto con al diagnóstico precoz de la enfermedad y seguimiento estrecho para evitar secuelas a largo plazo.

Abstract

Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) is a term that includes a wide spectrum of chronic arthritis of unknown origin, lasting for more than 6 weeks, that appear before the age of 16. JIA is the most frequent chronic rheumatic disease in children. Based on the *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR) classification, there are 7 mutually exclusive categories, based on the clinical manifestations during the first 6 months of onset. Although the ILAR classification has homogenized subgroups of patients with JIA and has proven its effectiveness in research, it has been criticized because it does not differentiate between chronic arthritis that appear in children and adults, from those exclusive in children. Therefore, efforts are being made to provide a new evidence-based classification. JIA's pathogenesis is mostly unknown. Different hypotheses associate immunological and environmental factors that interact with a genetically predisposed individual. In recent years, a great improvement has been made in disease management, due to the availability of new biologic drugs with specific targets and international collaborative clinical trials. The aim of the treatment is to reduce disease activity until clinically inactive disease or clinical remission is achieved. As a chronic disease, it has a significant impact on the patient's life and its family. Therefore, improving health-related quality of life is a key objective, along with early diagnosis and strict follow-up to prevent long-term consequences.

Palabras clave

Artritis idiopática juvenil, clasificación, ILAR, PRINTO, etiopatogenia, biomarcadores, uveítis crónica, síndrome de activación macrofágica, diagnóstico, terapia biológica, pronóstico, transición, seguimiento.

INTRODUCCIÓN	4
MATERIAL Y MÉTODOS	4
CLASIFICACIÓN	5
EPIDEMIOLOGÍA	11
ETIOPATOGENIA.....	12
Histopatología de la AIJ	13
Producción de autoanticuerpos.....	14
Trasfondo genético	14
Haplotipos de HLA y subtipos de AIJ	14
Genes no-HLA asociados a la AIJ	15
Factores ambientales asociados a AIJ	15
Antecedentes infecciosos.....	15
Otros factores ambientales relacionados con la AIJ	16
CLÍNICA.....	16
AIJ oligoarticular.....	17
AIJ poliarticular.....	17
AIJ sistémica	18
Artritis relacionada con entesitis	19
Artritis psoriásica juvenil.....	20
AIJ indiferenciada.....	20
COMPLICACIONES	21
Uveítis anterior	21
Artritis de la articulación temporomandibular	23
Complicaciones esqueléticas y de crecimiento.....	24
Síndrome de activación macrofágica	24
Enfermedad pulmonar.....	25
DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO	26
Diagnóstico	26
Seguimiento	30
PRONÓSTICO.....	32
TRANSICIÓN A LA EDAD ADULTA.....	34
TRATAMIENTO	35
Manejo farmacológico de la AIJ sistémica	35
Manejo farmacológico de las formas de AIJ no sistémicas	37
Tratamiento no farmacológico de la AIJ.....	41
Monitorización del tratamiento	41
Inmunizaciones	42
ATENCIÓN PRIMARIA Y AIJ	42
CONCLUSIONES	43
BIBLIOGRAFÍA	45
ANEXO 1. Resumen de las características clínicas, patogénicas y terapéuticas de las formas de AIJ.....	48
ANEXO 2. Glosario de términos y abreviaturas.....	49

INTRODUCCIÓN

La Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) es la enfermedad reumática crónica más frecuente en la infancia.¹ El término AIJ engloba a un grupo heterogéneo de artritis crónicas de causa desconocida que, por definición, aparecen antes de los 16 años y persisten durante al menos 6 semanas para su diagnóstico, habiendo excluido previamente otras causas conocidas de artritis.²

En 1897, George Frederic Still hace la primera descripción de la enfermedad. Observó en 22 niños un patrón de artritis crónica, asociando algunos de ellos un comienzo sistémico con fiebre, adenopatías y hepatoesplenomegalia. Posteriormente, otros autores hicieron referencia a la aparición de distintas formas de la enfermedad, planteando si se trataba de una única entidad o de varias patologías agrupadas bajo el mismo término.³

En el 2001, la *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR) en Edmonton hizo una revisión de los distintos subtipos de trastornos autoinmunes inflamatorios de la AIJ, en base al número de articulaciones afectadas, la presencia de manifestaciones extraarticulares y de marcadores de laboratorio, incluyendo el factor reumatoide (FR) y el HLA-B27.^{2,4} Previamente a esta clasificación, existían dos definiciones distintas para la AIJ - la artritis crónica juvenil por la *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) y la artritis reumatoide juvenil por el *American College of Rheumatology* (ACR) - cada una con diferentes criterios de inclusión y exclusión.^{4,5} En 1995, la ILAR acuña la denominación de artritis idiopática juvenil, y define posteriormente una clasificación de la AIJ más uniforme a nivel mundial, dividiéndola en 7 categorías, en función de su presentación clínica, evolución, respuesta al tratamiento y pronóstico. Esta clasificación está en proceso de validación y continua revisión, para conseguir la agrupación homogénea de pacientes y facilitar la investigación.^{2,3}

MATERIAL Y MÉTODOS

Los artículos seleccionados para la realización de esta revisión bibliográfica han sido obtenidos mediante una búsqueda sistemática en las siguientes bases de datos: PubMed, Elsevier, SciELO y Scopus. Así mismo, se han empleado herramientas de inteligencia artificial, OpenEvidence, para buscar los artículos más relevantes.

La estrategia de búsqueda empleada ha consistido en utilizar como término MeSH principal “JIA” o “*juvenile idiopathic arthritis*” combinado con operadores booleanos AND y OR junto con los términos MeSH: “*classification*”, “*epidemiology*”, “*aetiopathogenesis*”, “*clinical features*”, “*uveitis*”, “*macrophage activation síndrome*”, “*diagnosis*”, “*follow-up*”, “*outcome*” o “*treatment*”, para llevar a cabo una revisión completa de la enfermedad.

Los criterios de inclusión, para seleccionar los artículos entre los diferentes resultados obtenidos de la búsqueda en las bases de datos, han sido criterios de calidad metodológica: el factor de impacto y CiteScore de las revistas científicas, el año de publicación (priorizando estudios publicados en los últimos 10 años), el idioma (priorizando artículos en inglés), la naturaleza de la fuente (ensayos clínicos, estudios de cohortes, revisiones sistemáticas, metaanálisis, protocolos y libros), y la disponibilidad de acceso al documento (Open Access). No obstante, hay dos referencias bibliográficas anteriores al 2015 y seis en español, incluidas por su

relevancia y por cumplir con el resto de criterios de inclusión. Como criterios de exclusión se han descartado reseñas, editoriales y cartas; publicaciones obsoletas o duplicadas; estudios circunscritos a determinadas áreas geográficas; y artículos publicados en revistas de tercer y cuarto cuartil de impacto (Figura 1).

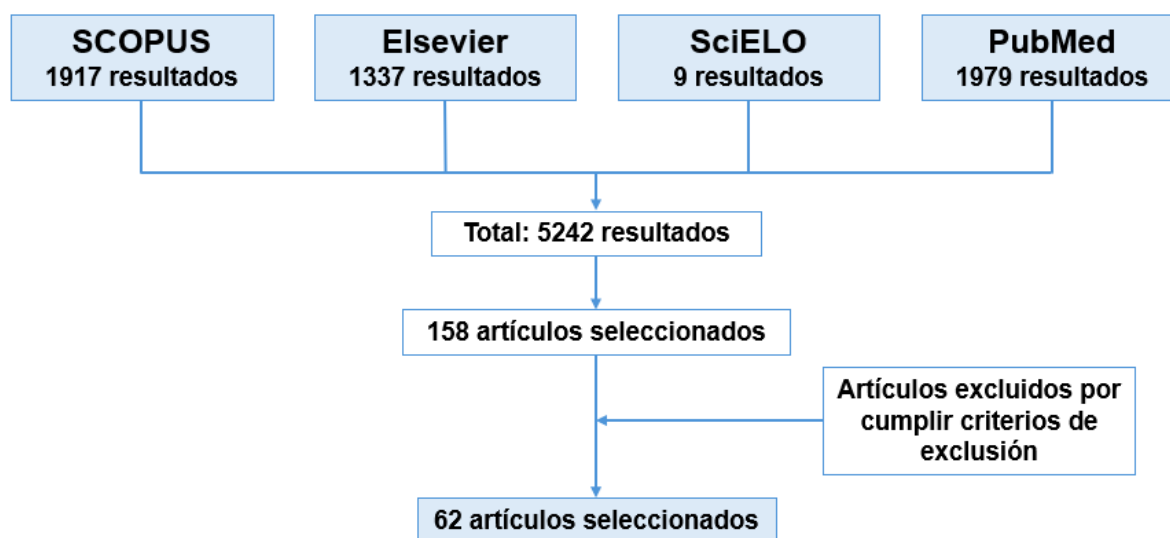


Figura 1. Diagrama de selección de artículos

El objetivo del trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica sobre la Artritis Idiopática Juvenil con información actualizada de la última década, subrayando en particular el debate en torno a la clasificación de la enfermedad, y los avances en biomarcadores y nuevas terapias que han supuesto una gran mejora diagnóstica y pronóstica. También, se pretende reflejar todas las esferas que componen esta patología para que desde Pediatría en Atención Primaria lleven a cabo una actuación precoz en niños con sospecha de AIJ, especialmente para evitar secuelas y complicaciones a largo plazo (Anexo 1).

Las limitaciones que ha presentado este trabajo han sido el tiempo y la extensión de la revisión, ya que existe gran cantidad de bibliografía al respecto, por lo que se ha seleccionado la información más relevante y que permite obtener una visión global de la enfermedad.

CLASIFICACIÓN

La artritis idiopática juvenil (AIJ) unifica a todas las formas de artritis crónica en la infancia que afectan no solo a las articulaciones, sino también a estructuras extraarticulares como los ojos, la piel y órganos internos.² La AIJ es un diagnóstico de exclusión, caracterizada por la presencia de artritis de etiología desconocida que debuta antes de los 16 años y persiste durante más de 6 semanas.^{2,4}

La clasificación de la *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR) dividió a la AIJ en 7 categorías: oligoarticular (persistente o extendida), poliarticular (FR-positivo o FR-negativo), sistémica, artritis psoriásica juvenil y artritis relacionada con entesitis; cada una con distinta susceptibilidad genética y grado de severidad de la artritis. Además, cualquier artritis que no se ajuste a ninguno de esos grupos o que corresponda a más de un subtipo se considera indiferenciada.^{2,3} Los criterios de cada subtipo se muestran en la Tabla 1. El principio de esta clasificación es que todas las categorías sean mutuamente excluyentes entre sí, como queda reflejado en la lista de criterios de exclusión.^{6,7}

Tabla 1. Clasificación ILAR de la Artritis Idiopática Juvenil ^{5,7,8,9}

Categoría AIJ	Definición
Artritis sistémica (AIJs)	Artritis en 1 o más articulaciones coincidente o precedida por fiebre cotidiana de 2 o más semanas de evolución. Y, al menos, 1 de los siguientes: 1. Exantema eritematoso evanescente 2. Adenopatías generalizadas 3. Hepatomegalia y/o esplenomegalia 4. Serositis *Criterios de exclusión: a, b, c, d
Oligoartritis (AIJo)	Artritis en 1-4 articulaciones en los 6 primeros meses de enfermedad. 2 subcategorías: • <i>Oligoartritis persistente</i>: no más de 4 articulaciones afectadas en la evolución posterior. • <i>Oligoartritis extendida</i>: se afectan más de 4 articulaciones después de los 6 primeros meses. *Criterios de exclusión: a, b, c, d, e
Poliartritis factor reumatoide negativo (AIJp FR-)	Artritis en 5 o más articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad; con test FR (IgM) negativo. *Criterios de exclusión: a, b, c, d, e
Poliartritis factor reumatoide positivo (AIJp FR+)	Artritis en 5 o más articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad; con 2 o más test para FR (IgM) positivos, con al menos 3 meses de intervalo, en los primeros 6 meses de enfermedad. *Criterios de exclusión: a, b, c, e
Artritis psoriásica juvenil (APsJ)	Artritis y psoriasis; o artritis y, al menos, 2 de los siguientes: 1. Dactilitis 2. Hoyuelos ungueales u onicolisis 3. Psoriasis en familiar de primer grado *Criterios de exclusión: b, c, d, e
Artritis relacionada con entesitis (ARE)	Artritis y entesitis; o artritis o entesitis y, al menos, 2 de los siguientes: 1. Afectación sacroilíaca y/o dolor inflamatorio lumbosacro 2. Presencia del antígeno HLA-B27 3. Comienzo de la artritis en un varón de >6 años 4. Uveítis anterior aguda (sintomática) 5. Historia familiar, en primer grado, de espondilitis anquilosante, ARE, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda. *Criterios de exclusión: a, d, e
Artritis indiferenciada	Artritis que no cumple criterios de ninguna categoría o bien los cumple de 2 o más categorías.

*Criterios de exclusión:
(a) Psoriasis o antecedente de psoriasis en el paciente o familiar de primer grado
(b) Artritis de comienzo después de los 6 años en varón HLA-B27+
(c) Espondiloartritis, artritis relacionada con entesitis, uveítis anterior aguda, síndrome de Reiter, sacroilitis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal o antecedente en familiar de primer grado de estos mismos
(d) FR (IgM) + en 2 determinaciones separadas al menos 3 meses entre sí
(e) Presencia de AIJ sistémica en el paciente.

Véase Anexo 2 (glosario de términos y abreviaturas)

Una serie de descriptores han sido propuestos para recoger información adicional de los patrones clínicos de cada subtipo (Tabla 2). Estos incluyen edad de inicio, descripción más detallada de la artritis (localización y simetría), curso de la enfermedad, presencia de ANA, uveítis anterior aguda o crónica y las asociaciones con alelos HLA (*human leukocyte antigen*).⁷

Tabla 2. Principales características clínicas y de laboratorio de los distintos subtipos de AIJ basada en la Clasificación ILAR ^{2,3,10,11}

	Oligoartritis	Poliartritis FR-	Poliartritis FR+	ARE	AIJ psoriásica	AIJ sistémica
Características de la artritis	≤ 4 articulaciones afectadas. Principalmente grandes articulaciones y en EEII (rodilla, tobillo). Asimétrica (frecuentemente una sola articulación - rodilla).	≥ 5 articulaciones afectadas. Simétrica. Pequeñas y grandes articulaciones. En ocasiones, afectación columna cervical y/o ATM.	≥ 5 articulaciones afectadas. Principalmente pequeñas articulaciones (metacarpofalángicas y muñecas). Poliartritis simétrica, agresiva y erosiva.	Afectación mayoritaria en EEII. Afectación axial (sacroilíaca, cadera y hombro).	Artritis asimétrica. Pequeñas y grandes articulaciones.	Artralgias. 30-50% artritis crónica de evolución lenta. Afectando principalmente a muñecas, rodillas y tobillos o artritis de la ATM asintomática.
Complicaciones	30% uveítis (mayor riesgo si ANA+) Discrepancia en la longitud de las piernas	10% uveítis (mayor riesgo si edad de inicio temprana y ANA+)	Nódulos reumatoideos 10% uveítis	Uveítis anterior aguda Entesitis Enfermedad inflamatoria intestinal	Psoriasis Dactilitis Onicólisis Hoyuelos ungueales Uveítis (10-15%)	Fiebre, adenopatías, exantema eritematoso evanescente. Serositis (en orden de frecuencia – pericarditis, pleuritis y peritonitis), hepatoesplenomegalia Síndrome de activación macrofágica (SAM) Fallo de crecimiento Osteoporosis
Demografía	2-4 años F > M	2-4 años y 6-12 años F > M	Adolescencia F > M	Adolescencia M > F	2-4 años y 9-11 años F ≈ M	Infancia F = M
Predisposición genética (HLA)	HLA-DRB1*08, HLA-DRB1*11, HLA-DPB1*02, HLA-DQB1*04, HLA-DRB1*13 (variante persistente), HLA-DRB1*01 (variante extendida)	HLA-DRB1*08 (formas poliarticular FR negativo), HLA-DRB1*0401 (formas poliarticulares FR positivo), HLA-DPB1*03	HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*04, HLA-DAQ1*03, HLA-DQB1*03, HLA-DRB1*08	HLA-B27	HLA-DAQ1*0401, HLA-DRB1*08, HLA-DQB1*0402 Menos frecuentemente HLA-B*27	HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*04, HLA-DQA1*05
Biomarcadores	60% ANA+	40% ANA+	FR+ (100%), ACCP+ (50%) 40% ANA+	45-85% HLA-B27+	50% ANA+	Elevación de PCR, ferritina y plaquetas
Equivalente en el adulto	-	Posible asociación con artritis reumatoide seronegativa	Artritis reumatoide seropositiva	Espondiloartritis	Artritis psoriásica	Enfermedad de Still del adulto (ESA)

FR: factor reumatoide. ARE: artritis relacionada con entesitis. EEII: extremidades inferiores. ATM: articulación temporomandibular. ANA: anticuerpos antinucleares. HLA: *human leukocyte antigen*. ACCP: antipéptido citrulinado. PCR: proteína C reactiva. F: femenino. M: masculino.

La clasificación ILAR ha permitido la uniformidad de terminología a nivel mundial, así como ha demostrado efectividad tanto a nivel clínico como en investigación.⁴ No obstante, existen varios retos en la clasificación. Por un lado, es importante incluir todo el espectro de la enfermedad, desde los casos más leves a los más graves. Por otro, es importante reflejar el curso crónico de la misma.¹² Finalmente, las categorías ILAR no consiguen cumplir por completo el objetivo de identificar entidades homogéneas.⁶ Por ello, los estudios de AIJ deberían tener un diseño longitudinal, identificando los distintos grupos de pacientes y su evolución para una mejor clasificación.¹²

Las investigaciones más recientes de AIJ sobre genética, fisiopatología y los estudios clínicos cuestionan la validez de la clasificación ILAR por varios motivos:

- La división arbitraria entre poliartritis y oligoartritis, diferenciadas solo por la afectación de máximo 4 articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad.^{6,12}
- Diferente terminología para entidades similares entre niños y adultos que dificulta la investigación y la transición de los pacientes con AIJ a su seguimiento futuro de adultos, así como la edad límite de 16 años en lugar de 18.¹²
- El criterio absoluto de artritis en la definición de AIJ sistémica, que puede retrasar el inicio del tratamiento dirigido.¹²
- Criterios de exclusión demasiado rigurosos que potencialmente pueden excluir a niños con artritis psoriásica o artritis relacionada con entesitis de los nuevos tratamientos dirigidos.¹²

Por ello, *Pediatric Rheumatology International Trials Organisation* (PRINTO), propuso en el 2019 unos criterios de clasificación preliminares publicados como alternativa (Tabla 3). Los objetivos de PRINTO eran, por un lado, proponer una revisión de la clasificación ILAR actual basada en la evidencia, usando medidas clínicas y de laboratorio disponibles a nivel mundial; así como, distinguir aquellas formas de artritis crónica que aparecen típicamente en niños de aquellas que representan la parte infantil de enfermedades observadas en adultos.⁶

En esta clasificación se elimina la categoría de AIJ oligoarticular y se crea una nueva categoría, AIJ de inicio temprano con ANA positivo, describiendo un grupo específico de pacientes pediátricos con características bien definidas.^{4,12} Estos derivan de un solapamiento de las categorías AIJ poliarticular FR negativo, AIJ oligoarticular y AIJ psoriásica (Figura 2).⁴ Se caracterizan por ser pacientes con artritis ANA positivo, independientemente del número de articulaciones afectadas o de la presencia de psoriasis, con menor edad al inicio de la enfermedad, mayor frecuencia de artritis asimétrica y mayor riesgo de desarrollar uveítis.⁹

Otras 4 categorías se superponen a la clasificación ILAR: AIJ sistémica, AIJ FR positivo, AIJ relacionada con entesitis o espondilitis y, finalmente, otras AIJ y AIJ sin clasificar (Figura 2). Las tres primeras tienen su equivalente en el adulto, y los pacientes clasificados como otras AIJ o AIJ sin clasificar, quedan a la espera de tener más evidencia mediante futuros análisis prospectivos.^{2,4,6} Así mismo, la terminología de psoriasis en combinación con artritis aún está siendo debatida, sin tener aún consenso al respecto.^{2,12} PRINTO subraya que la AIJ no es una enfermedad única, sino un grupo de diferentes trastornos (alejándose del concepto de una enfermedad única -AIJ- con diferentes categorías, como subraya la ILAR), cuyo diagnóstico no requiere recuento de articulaciones afectadas o presencia de artritis, así como propone que la edad de inicio sea trasladada hasta los 18 años.^{2,5,6}

Tabla 3. Clasificación de la AIJ propuesta por PRINTO en el 2019 ^{2,5,6}

	AIJ de inicio temprano con ANA+	AIJ FR+	AIJ relacionada con entesitis / espondilitis	AIJ sistémica (AIJs)
Criterios clínicos	Artritis ≥6 semanas y edad de inicio temprano (≤6 años) Exclusiones: AIJ sistémica, AIJ poliarticular FR+ y AIJ relacionada con entesitis/espondilitis.	Artritis ≥6 semanas	Artritis periférica y entesitis (≥6 semanas); o, artritis o entesitis, y ≥3 meses de sacroilitis; o, artritis o entesitis y, al menos, 2 de los siguientes: - Afectación sacroilíaca - Dolor inflamatorio lumbosacro - Presencia de HLA-B27 - Uveítis anterior aguda (sintomática) - Antecedente de espondiloartritis en familiar de primer grado	Fiebre (excluyendo causa infecciosa, neoplásica, autoinmune o enfermedades autoinflamatorias monogénicas) durante 2 semanas. Y, al menos, 2 de los siguientes: <i>Criterios mayores:</i> - Exantema eritematoso evanescente - Artritis <i>Criterios menores:</i> - Adenopatías y/o hepatomegalia y/o esplenomegalia - Serositis - Artralgia >2 semanas (en ausencia de artritis)
Biomarcadores	2 tests ANA+ con títulos ≥1/160 separados, al menos, por 3 meses.	2 tests FR+ separados, al menos, por 3 meses; o, al menos, un test ACCP+	HLA-B27+	Leucocitosis (>15.000/mm ³) con neutrofilia (<i>criterio menor</i>)
Equivalente en el adulto	-	Artritis reumatoide FR+	Espondilitis anquilosante	Enfermedad de Still del adulto (ESA)
Otras AIJ				
Artritis ≥6 semanas que no cumple criterios del resto de trastornos.				
AIJ sin clasificar				
Artritis ≥6 semanas que cumple criterios de más de 1 trastorno.				

ANA: anticuerpos antinucleares. FR: factor reumatoide. ACCP: antipéptido citrulinado.

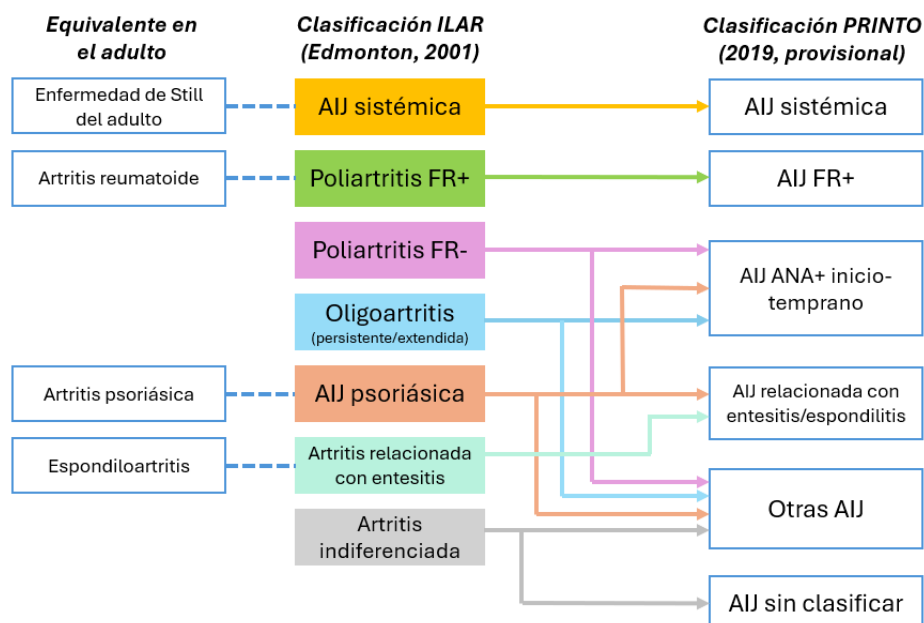


Figura 2. Evolución de los criterios de clasificación de la artritis de inicio en la infancia.⁵ Adaptado de: Manual SER Reumatología Pediátrica 2º. 2024. y Nat Rev Rheumatol. 2021; 17(5): 257-69.

En parte, PRINTO trata de desarrollar una nueva clasificación para asociar algunas formas de AIJ con sus enfermedades en el adulto, intentando considerarlas como una entidad única a lo largo del tiempo.

- La AIJs es un continuo de la Enfermedad de Still del adulto (ESA). Ambas entidades comparten cuatro síntomas principales: fiebre recurrente en picos, rash, artralgia y/o artritis y niveles altos de marcadores inflamatorios (VSG, PCR, leucocitos y neutrófilos). Otras características en común son la aparición de serositis, elevación de enzimas hepáticas, niveles altos de ferritina y el riesgo de Síndrome de Activación Macrofágica (SAM). Por el alto riesgo que suponen sus complicaciones, como el SAM, son pacientes que requieren un diagnóstico y tratamiento precoz, así como monitorización periódica.¹³ Ambos presentan gran respuesta al bloqueo de la cascada de IL-1 e IL-6. Finalmente, un porcentaje de los pacientes presentan las mismas características sistémicas clínicas y biológicas observadas en la AIJs, pero nunca desarrollan artritis y, por tanto, según la clasificación ILAR, no pueden ser diagnosticados de AIJ. Este subgrupo que carece de clasificación en niños, sí quedan incluidos en la ESA bajo los criterios de Yamaguchi.⁶
- La AIJ FR positivo se considera la parte pediátrica de la artritis reumatoide (AR) seropositiva del adulto. El fenotipo clínico es similar, caracterizado por predominio femenino, inicio tardío y artritis simétrica principalmente en muñecas y pequeñas articulaciones de manos y pies. Es de curso progresivo, siendo dentro del grupo de las AIJ la de peor pronóstico. Comparte las mismas asociaciones HLA que con la AR seropositiva y presenta ACCP (antipéptido citrulinado), que dada su alta especificidad fueron incluidos por PRINTO entre sus criterios. No obstante, a diferencia de la enfermedad en el adulto, la AIJ FR positivo es bastante menos frecuente (5% del total de casos de AIJ).⁶
- Finalmente, la artritis relacionada con entesitis/espondilitis es el equivalente a la espondilitis anquilosante del adulto. Se caracteriza por la presencia de entesitis y de afectación axial, una fuerte asociación al HLA-B27, el desarrollo de uveítis anterior aguda e historia familiar de espondiloartritis.⁶

A largo plazo, en la cohorte Nórdica de AIJ se observó que el 33% de los pacientes habían sufrido cambios en su categoría ILAR de la enfermedad 6 meses tras el diagnóstico y hasta 18 años más tarde. Mientras que las formas sistémica y poliarticular FR positiva de AIJ se mantuvieron estables, casi la mitad de los individuos con AIJ oligoarticular de inicio desarrollaron enfermedad extendida. Por su parte, en la AIJ poliarticular FR negativo, el 17% de los pacientes cambiaron a la forma psoriásica, relacionada con entesitis o indiferenciada. Esta última, cuyo rol inicial pretendía ser una categoría temporal mientras los distintos determinantes de la enfermedad se desarrollaban, se vio que aumentaba en lugar de disminuir.¹²

Existen varios argumentos a favor de crear un nuevo o modificado sistema de clasificación de la AIJ. Los criterios de exclusión ILAR suponen un reto para clasificar, especialmente la AIJ psoriásica y relacionada con entesitis. Retirar el límite de número de articulaciones afectadas entre las formas oligoarticular y poliarticular FR negativo sería conveniente. Mejorar la concordancia con las enfermedades reumáticas en el adulto, no solo simplificaría los ensayos clínicos pediátricos aumentando el acceso a tratamiento precoz, sino que también facilitaría la transición entre la atención médica pediátrica y la adulta, especialmente si se extiende la edad de inicio de AIJ a los 18 años. En el futuro, la incorporación de nuevos biomarcadores como, por ejemplo, ACCP que se ha visto que tiene un solapamiento significativo con el FR en la clasificación de AIJ poliarticular, podría

permitir la creación de categorías más homogéneas y facilitaría la investigación de tratamientos dirigidos.¹² Además, está probado que el análisis genético podría ayudar a proporcionar más información a la hora de clasificar entidades semejantes.⁶ Finalmente, los criterios de clasificación deberían demostrar validez y viabilidad en las cohortes de las diferentes áreas geográficas y etnicidades.¹²

Dos grandes cohortes (en Canadá - *Canadian ReACCH-Out cohort* - y Reino Unido - *CAPS cohort* -) compararon la ILAR y la PRINTO. Las conclusiones fueron que el sistema de clasificación preliminar PRINTO definía a una gran proporción de pacientes con AIJ como sin clasificar con necesidad de mayor caracterización. Y, así mismo, se demostró que las enfermedades reumáticas de los adultos coincidían mejor con las categorías ILAR que con los subtipos PRINTO en la versión preliminar.¹² Por tanto, hasta el momento se sigue empleando la clasificación ILAR (Edmonton, 2001) que ha demostrado ser más eficaz, a la espera de que se desarrolle y apruebe una que permita una clasificación en categorías más homogéneas y definidas.

EPIDEMIOLOGÍA

La AIJ es la enfermedad reumática crónica más frecuente en la infancia. La incidencia y prevalencia son variables, debido a diferencias en factores de riesgo genéticos y ambientales entre poblaciones.⁵ Una revisión sistemática en 2014 estimó globalmente una incidencia de 1,6 a 23 casos por cada 100.000 menores de 16 años, una incidencia anual combinada de 7,8 por 100.000 habitantes y una prevalencia entre 3,8 y 400 casos por cada 100.000 habitantes.^{9,14} La AIJ se ha convertido en una preocupación sanitaria mundial afectando aproximadamente a 3 millones de niños y adultos jóvenes.¹⁵

La distribución epidemiológica entre las distintas formas clínicas se muestra en la Tabla 4. El subtipo más común es la oligoartritis con aproximadamente el 50% de los casos. La edad media en el momento del diagnóstico, según un estudio de cohortes en el Reino Unido, es de 7,6 años, pero oscila entre 6,5 años en niños con oligoartritis persistente hasta 12,2 años en niños con poliartritis FR positivo y 13 años en niños con artritis relacionada con entesitis.⁵ La mayoría de subtipos de AIJ afectan predominantemente a niñas, excepto la artritis relacionada con entesitis que afecta principalmente a varones y la AIJ sistémica que afecta a ambos sexos por igual.¹⁴

Tabla 4. Epidemiología de los distintos subtipos de AIJ ^{5,9}

Categoría ILAR	Frecuencia	Edad de aparición	Sexo
AIJ oligoarticular	27-56%	Primera infancia (pico 2-4 años)	Predominio femenino
AIJ poliarticular FR(-)	11-28%	Distribución bifásica (primer pico 2-4 años, segundo 6-12 años)	Femenino > Masculino
AIJ sistémica	4-17%	Cualquier edad	Femenino = Masculino
AIJ poliarticular FR(+)	2-7%	Infancia tardía o adolescencia	Femenino > Masculino
Artritis relacionada con entesitis	3-11%	Infancia tardía o adolescencia	Masculino > Femenino
Artritis psoriásica juvenil	2-11%	Distribución bifásica (primer pico 2-4 años, segundo 9-11 años)	Femenino ≈ Masculino
AIJ indiferenciada	11-21%	-	-

No obstante, algunos subtipos son más comunes en ciertas regiones geográficas. La mayoría de estudios solo incluyen datos de niños caucásicos de Europa y Norte América.⁵ La poliartritis FR negativo es más común en Norte América; la oligoartritis es más frecuente en el Sur de Europa; y, la artritis sistémica y la artritis relacionada con entesitis en el Sudeste Asiático. Por otro lado, la uveítis tiene mayor prevalencia en el Norte y el Sur de Europa, y menor en Sudamérica, África, Oriente Medio o Sudeste Asiático.^{1,14}

ETIOPATOGENIA

La AIJ tiene una patogenia multifactorial aún poco conocida. Las hipótesis vinculan mecanismos inmunológicos y ambientales que actúan sobre un individuo genéticamente predispuesto (Figura 3). Las distintas formas de AIJ poseen un componente autoinmune y se asocian a alteraciones de la inmunidad adaptativa (humoral y celular), salvo la AIJ sistémica que tiene una base autoinflamatoria con alteración de la inmunidad innata (Tabla 5).^{3,16} La evidencia de un componente hereditario deriva principalmente de estudios en familias y gemelos, donde se ha demostrado que los familiares de primer grado de pacientes con AIJ tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes, y la frecuencia de AIJ entre hermanos es 15-30 veces mayor que en la población general.^{11,16} No obstante, si la genética fuera el único factor predisponente, esperaríamos que gemelos monocigotos tuvieran el mismo riesgo de desarrollar la enfermedad, pero se ha visto que la concordancia estimada es del 25-40%. Por tanto, no es despreciable la contribución de las influencias medioambientales.¹⁶

Tabla 5. Diferencias etiopatogénicas entre las distintas formas de AIJ según la clasificación ILAR^{3,5}

	AIJ sistémica	AIJ oligoarticular / poliarticular	AIJ artritis-entesitis / psoriásica
Inmunidad	Innata	Adaptativa	Adaptativa
Principal célula patogénica implicada	Fagocitos	Linfocitos T CD4+	Linfocitos T CD8+
Mecanismo	Activación anómala de fagocitos. Inflamación multiorgánica.	Desequilibrio entre células Th1/Th17 y células T reguladoras. Fallo de la tolerancia periférica a autoantígenos.	Activación CD8. Liberación de IL-3, IL-23, IL-17, IL-22. Inducen inflamación sobre piel, articulación y entesis.
Mediadores	IL-1, IL-6, IL-18, proteínas S100	IFN- γ , IL-17	TNF- α

IL: interleucina. IFN- γ : interferón gamma. TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa. FR: factor reumatoide. HLA: *human leukocyte antigen*.

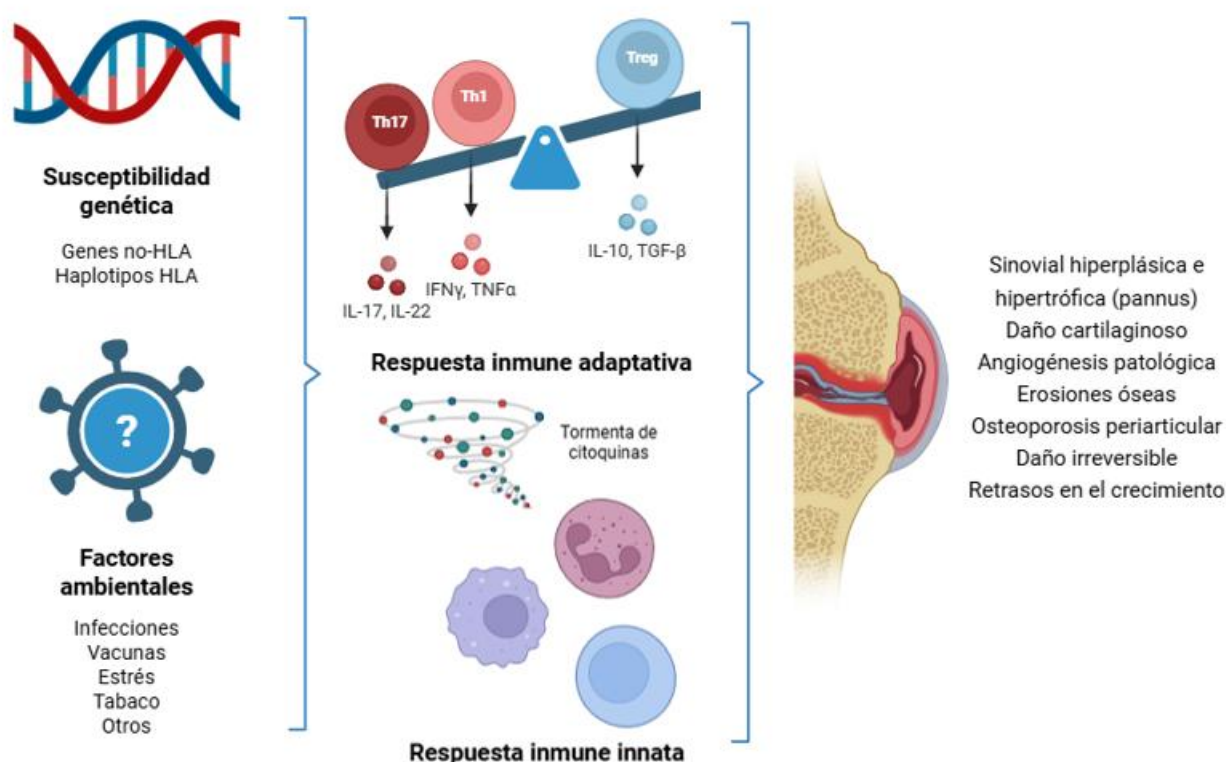
Actualmente, se conoce que la AIJ sistémica es una enfermedad autoinflamatoria poligénica que se produce tras una desregulación del sistema inmune innato, con activación anómala de fagocitos que conduce a un aumento de citoquinas proinflamatorias específicas (IL-1 β , IL-6, IL-18, proteínas S100), responsables de las manifestaciones clínicas sistémicas.^{3,5,17}

En las formas oligo y poliarticulares, existe una respuesta autoinmune mediada por linfocitos T CD4+, activados por autoantígenos, produciendo un desequilibrio entre células Th1 y Th17 que aumentan y células T reguladoras que disminuyen, dando un fallo de tolerancia frente a dichos autoantígenos y un incremento de

citoquinas proinflamatorias (IFN- γ , IL-17) con inhibición de citoquinas antiinflamatorias (IL-10), provocando la inflamación sinovial.^{3,5}

La artritis relacionada con entesitis (ARE) y la artritis psoriásica juvenil presentan una respuesta predominante de linfocitos TCD8+ con liberación de IL-17 e IL-23 y mayor expresión celular de TNF- α . En la ARE existe además una fuerte asociación con el HLA-B27, molécula perteneciente al complejo mayor de histocompatibilidad tipo I.^{3,5}

En las investigaciones más recientes sobre la patogénesis de la AIJ se menciona el papel de los microARN (miARN) y su relevancia como biomarcadores diagnósticos y terapéuticos y se enfatiza la necesidad de seguir investigando este campo para evaluar el potencial de los miARN como predictores de respuesta a terapias. Los miARN son ARN cortos no codificantes que desempeñan un papel clave en la regulación genética, y se ha demostrado su contribución a la regulación del sistema inmunológico y la patogénesis de enfermedades autoinmunes.¹⁸



HLA: *human leukocyte antigen*. IL: interleucina. IFN- γ : interferón gamma. TNF- α : factor necrosis tumoral alfa. TGF- β : factor de crecimiento transformante beta.

Figura 3. Etiopatogenia e histopatología de la AIJ.¹¹ Creado con: "biorender.com". Adaptado de: *Genetic Background and Molecular Mechanisms of Juvenile Idiopathic Arthritis*. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3).

HISTOPATOLOGÍA DE LA AIJ

La característica distintiva de la AIJ es la inflamación articular con destrucción tisular. Dentro de la articulación en niños con predisposición genética y factores ambientales asociados, las células inmunes innatas y adaptativas causan un engrosamiento de la membrana sinovial en respuesta a la proliferación incontrolada de sinoviocitos y células inmunocompetentes como células T, B, NK, neutrófilos y macrófagos que infiltran la sinovial.^{2,11}

La hiperplasia e hipertrofia de la sinovial causan hipoxia intraarticular, lo que conlleva un aumento en la producción de mediadores proangiogénicos que inicia una angiogénesis patológica.² Concentraciones vasculares aumentadas del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), de sus receptores 1 y 2 (sVEGF-R1, sVEGF-R2), y de osteopontina, un factor quimiotáctico que activa células mononucleares, se han correlacionado con este proceso objetivado mediante Ecografía-Doppler.^{2,11} Esta formación aumentada de vasos conlleva un mayor aporte de riego sanguíneo a la membrana sinovial, promoviendo la llegada de células proinflamatorias a la articulación, formando una sinovial patológica denominada *pannus* (Figura 3).²

Granulocitos, macrófagos, células plasmáticas y linfocitos se acumulan en la íntima de la articulación, produciendo mediadores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y la interleucina 1 beta (IL-1 β), llevando a una sobreproducción dentro del sinoviocito del *pannus* de metaloproteinasas (MPPs) y catepsinas que rompen la matriz extracelular del cartílago articular causando una pérdida funcional de la articulación.^{2,11} Por otro lado, la activación de los osteoclastos por parte de los mediadores inflamatorios deriva en erosión ósea. Este daño cartilaginoso y óseo causa anquilosis y pérdida del movimiento en las articulaciones afectadas.² Teniendo en cuenta que la AIJ afecta a individuos en proceso de desarrollo, estos cambios irreversibles conllevan problemas en el crecimiento.^{2,11}

PRODUCCIÓN DE AUTOANTICUERPOS

Las células B también tienen un papel importante en la inmunidad adaptativa, ya que producen autoanticuerpos, como los anticuerpos antinucleares (ANA), el factor reumatoide (FR) y el antipéptido citrulinado (ACCP), implicados en el proceso diagnóstico y clasificación de la AIJ. Sin embargo, a pesar de muchas hipótesis y estudios al respecto, hasta la fecha no hay evidencia convincente que demuestre que desempeñan un papel principal en los mecanismos patogénicos de la AIJ. No obstante, los ANA confieren valor pronóstico ya que están asociados a mayor riesgo de uveítis y la positividad de FR está vinculada a un pronóstico severo de AIJ y a la rápida formación de erosiones óseas. Los ACCP son típicos de la AIJ poliarticular FR positivo, y al igual que el FR, son predictores de AIJ más severa y erosiva. Es importante detectar estos autoanticuerpos, ya que son pacientes de alto riesgo que requieren un tratamiento más precoz e intensivo.^{2,5,19}

TRASFONDO GENÉTICO

Se ha evidenciado la participación en la susceptibilidad genética de la AIJ tanto de genes HLA como genes no-HLA. No obstante, se necesita más investigación para comprender completamente su papel.

HAPLOTIPOS DE HLA Y SUBTIPOS DE AIJ

El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) es el factor de riesgo genético más significativo para la AIJ, contribuyendo aproximadamente un 20% en el riesgo de desarrollar la enfermedad. Los genes HLA codifican moléculas de clase I (HLA-A, B, C) y clase II (HLA-DR, DP, DQ), involucradas en la patogénesis (Tabla 6).¹¹

Tabla 6. Asociaciones HLA con los distintos subtipos de AIJ ^{3,11}

Subtipo ILAR de AIJ	Asociación específica de HLA
AIJ sistémica	Asociada con HLA-DRB1*11, aunque también se han reportado vínculos con HLA-DRB1*04 y HLA-DQA1*05.
AIJ oligoarticular	HLA-DRB1*08, HLA-DRB1*11, HLA-DPB1*02, HLA-DQB1*04 (predispone a enfermedades oculares), HLA-DRB1*13 (variante persistente), HLA-DRB1*01 (variante extendida)
AIJ poliarticular	HLA-DRB1*08 (formas poliarticular FR negativo), HLA-DRB1*0401 (formas poliarticulares FR positivo), HLA-DPB1*03
Artritis relacionada con entesitis	HLA-B27
Artritis psoriásica	No se han encontrado correlaciones estadísticas fuertes, pero se han observado asociaciones con HLA-DQA1*0401, HLA-DRB1*08 y HLA-DQB1*0402. Y menos frecuentemente con HLA-B27.

GENES NO-HLA ASOCIADOS A LA AIJ

Por un lado, una mutación común (R620W) del gen PTPN22 que codifica una fosfatasa que regula negativamente la señalización de células T, se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedades autoinmunes, incluida la AIJ. Esta mutación reduce la inhibición de las vías reguladoras de las células T. Por otro lado, la deficiencia del gen PTPN22 que regula la señalización de células T y B a través de las vías JAK/STAT, aumenta los niveles de TNF α , involucrado en la patogénesis de la enfermedad. Así mismo, estudios recientes han identificado múltiples loci asociados a la AIJ, muchos de los cuales están involucrados en la regulación de células T y la producción de citocinas proinflamatorias (STAT4, C12orf30, COG6, ANGPT1 y ADAD1-IL2-IL21).^{3,11}

FACTORES AMBIENTALES ASOCIADOS A AIJ

La autoinmunidad puede estar desencadenada por factores ambientales a través de mecanismos como la mimetización molecular, la activación policlonal de linfocitos y el aumento de la inmunogenicidad.^{3,16}

ANTECEDENTES INFECCIOSOS

El Parvovirus B19 se ha asociado a artropatías crónicas y AIJ en varios estudios. *Oğuz et al. (2002)* encontraron que el 22% de los niños con artropatía aguda tenían anticuerpos IgM contra el parvovirus B19, progresando más frecuentemente a AIJ. *Lehmann et al. (2003)* detectaron ADN del parvovirus B19 en el 35% de los pacientes con enfermedades reumatológicas, sugiriendo que una infección persistente podría desencadenar la enfermedad. *Angelini et al. (2005)* observaron que el 45.7% de los niños que desarrollaron AIJ tenían anticuerpos IgG contra el parvovirus B19, en comparación con el 24.7% de los controles. Sin embargo, otros estudios como el de *Weissbrich et al. (2006)*, no encontraron diferencias significativas en la prevalencia de anticuerpos IgG entre pacientes con AIJ y controles, cuestionando su papel patogénico.¹⁶

Por otro lado, el Virus de Epstein-Barr (VEB) se ha relacionado con enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide en adultos. *Aghighi et al. (2007)* reportaron una tasa de infección por VEB del 88% en pacientes con AIJ, comparado con el 70% en niños sanos. *Massa et al. (2005)* sugirieron que el VEB podría desencadenar una respuesta autoinmune a través de la reactividad cruzada entre antígenos virales y péptidos derivados del HLA.¹⁶

Las bacterias que se han relacionado con reacciones autoinmunes en este tipo de pacientes son: bacterias entéricas (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*), *Bartonella*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*.¹⁶

OTROS FACTORES AMBIENTALES RELACIONADOS CON LA AIJ

Carlens et al. (2009) demostraron que fumar durante el embarazo incrementaba la probabilidad de un desequilibrio inmunológico durante el desarrollo fetal, llevando a la aparición y progresión de artritis pediátrica.² Así mismo, la hipótesis de la higiene sugiere que la disminución de infecciones en las últimas décadas podría estar relacionada con el aumento de enfermedades autoinmunes, aunque no excluye el papel de patógenos específicos.¹⁶ También se han asociado los antecedentes vacunales, antibióticos, la deficiencia de vitamina D, el parto por cesárea, el estrés psicológico, bajo nivel socioeconómico y los traumatismos, incluso la infección gastrointestinal que conduce a la pérdida de la diversidad del microbioma intestinal y a la alteración del metabolismo del triptófano con un aumento del riesgo de AIJ.^{2,3,20} En cambio, la lactancia materna se considera factor beneficioso que reduce el riesgo de desarrollo de AIJ.²

En definitiva, la AIJ parece ser el resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales. No obstante, aunque algunas investigaciones respalden el papel de este tipo de factores ambientales en la etiología de la AIJ, la evidencia no es concluyente, varía entre estudios y no se han establecido asociaciones sólidas al respecto. Un mejor conocimiento de los mecanismos inmunológicos de la AIJ y en los biomarcadores implicados en cada categoría de la enfermedad, podrá facilitar en los próximos años más avances en inmunopatología para investigar nuevas dianas terapéuticas.^{3,16}

CLÍNICA

Para el diagnóstico de AIJ tiene que haber artritis, pero existen otras manifestaciones clínicas.³ La artritis se define como la presencia de derrame articular o dos de las siguientes: aumento de temperatura, limitación o dolor en el rango de movimiento. Debe estar presente al menos durante 6 semanas en pacientes menores de 16 años según los criterios ILAR actuales, habiendo excluido otras causas de dolor articular (infección, malignidad, trauma, etc.).¹⁰

Los distintos subtipos de AIJ según la clasificación ILAR varían en el número y distribución de articulaciones involucradas, patogénesis, comorbilidades y pronóstico. No obstante, tienen algunas características de inflamación articular comunes: derrame, dolor, aumento de temperatura, limitación del rango de movimiento y rigidez matutina.¹⁰ En la mayoría de casos, la clínica tiene un comienzo lento e insidioso. El niño suele presentar cojera ocasional con rigidez matutina (peor después de reposo prolongado y mejora a lo largo del día), características inflamatorias, con disminución de la actividad física. La tumefacción articular no es muy evidente y si el debut se produce precozmente en un lactante, suelen estar irritables y se niegan a caminar. Conforme avanza la enfermedad las articulaciones se inflaman, están calientes al tacto, limitadas en movimiento y, en ocasiones, existe dolor a la palpación o con la movilización, aunque el dolor no es un síntoma predominante en la AIJ.³

AIJ OLIGOARTICULAR

La AIJ oligoarticular (AIJo) se caracteriza por afectar a un número limitado de articulaciones, ≤ 4 articulaciones durante los 6 primeros meses de enfermedad.^{10,15} A su vez se divide en dos grupos en función de su evolución. La forma persistente que involucra a ≤ 4 articulaciones durante todo el curso de la enfermedad; y la forma extendida que afecta a ≥ 5 articulaciones tras los primeros seis meses de AIJo.¹⁰

La artritis típicamente afecta a grandes articulaciones de extremidades inferiores (rodilla y tobillo), con un debut monoarticular característicamente de rodilla (Figuras 4 y 5). La afectación aislada de miembros superiores (muñecas y codos) es menos frecuente y rara vez se afectan las caderas.^{3,5} Suele debutar con cojera de predominio matutino, rigidez y tumefacción articular, siendo frecuente que no esté presente ni el dolor ni el enrojecimiento.⁵ Suelen presentar un patrón asimétrico.^{10,15} Esta asimetría en miembros inferiores puede facilitar el desarrollo de discrepancia en la longitud de las piernas y talla baja. Así mismo, es la categoría de AIJ con mayor riesgo de desarrollar uveítis crónica durante los primeros años de evolución, especialmente si los ANA son positivos.^{3,10}

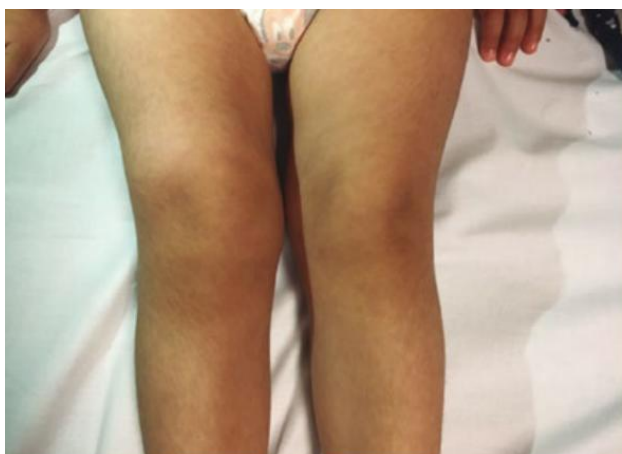


Figura 4. Monoartritis en niña de 1 año ⁵



Figura 5. Monoartritis de rodilla en niña de 12 años ⁵

AIJ POLIARTICULAR

La AIJ poliarticular (AIJp) afecta a ≥ 5 articulaciones en su evolución.^{10,15} Estos pacientes son posteriormente clasificados en función de su estado serológico, ya que el factor reumatoide (FR) aporta información pronóstica importante.¹⁰

La AIJp FR negativo (80-90% de las AIJp) presenta una artritis con rigidez, derrame y rango de movimiento reducido, siendo infrecuente el dolor, salvo en niños más mayores.¹⁰ Se distinguen tres patrones de enfermedad:

- En el 20% de los casos, niñas entre 2-4 años que inician una poliartritis de inicio intermitente que afecta entre 5-8 articulaciones con distribución asimétrica y predominio en miembros inferiores. Son frecuentes las secuelas en forma de disimetrías y deformidades en valgo. Presentan ANA positivos y mayor riesgo de desarrollar uveítis anterior crónica (5-10%).⁵

- Casi la mitad de los casos son niños entre 6-12 años que presentan una poliartritis simétrica de grandes y pequeñas articulaciones de curso progresivo y lento, ANA negativos y elevación de reactantes de fase aguda (Figura 6).⁵
- Pacientes con “sinovitis seca”, caracterizada por la aparición progresiva de contracturas articulares en flexión con rigidez y limitación a la movilidad articular, sin apreciarse clara tumefacción articular ni derrame. Son casos de difícil diagnóstico al no presentar clínica típica, tener normalidad de reactantes de fase aguda y con pobre respuesta al tratamiento, derivando en lesión articular significativa.⁵



Figura 6. AIJ poliarticular FR negativo ⁵

Tras la clasificación provisional PRINTO se propuso una categoría de AIJ exclusiva de la población infantil: AIJ ANA-positivo de inicio temprano. Se define como artritis de ≥ 6 semanas de duración, inicio a edad temprana (≤ 6 años) y presencia de ANA. Es una nueva forma homogénea de artritis de predominio femenino con alta incidencia de uveítis crónica. Es la forma más frecuente de AIJ y corresponde a pacientes antes clasificados en las categorías oligoarticular, poliartritis FR negativa y artritis psoriásica juvenil.^{5,6}

La AIJp FR positivo es mucho menos frecuente y se asemeja a la artritis reumatoide seropositiva del adulto, presentando típicamente una poliartritis simétrica con predilección por las articulaciones pequeñas de pies y manos. Son pacientes con peor pronóstico por una artritis erosiva y destructiva refractaria al tratamiento.^{10,15} La aparición de nódulos reumatoides (30%) se asocia a formas graves, siendo un hallazgo diferencial con respecto a las otras formas de AIJ. Es típica la aparición de micrognatia secundaria a la afectación crónica de la articulación temporomandibular. También es posible la afectación de las vértebras cervicales, causando una disminución de la extensión del cuello, y la afectación de caderas.^{3,5} Finalmente, en algunos pacientes hay evidencia de inflamación sistémica en los estudios de laboratorio, lo que puede derivar en fracaso del crecimiento.¹⁰

AIJ SISTÉMICA

La AIJ sistémica (AIJs) presenta signos de inflamación sistémica de forma brusca y grave, presentando la triada clásica de fiebre en picos, artritis y rash evanescente. Se deben excluir infecciones sistémicas, malignidad y otras condiciones inflamatorias para su diagnóstico.^{3,5,10}

El debut de la AIJs cursa con fiebre cotidiana durante 2 semanas y la aparición, en el 80% de los pacientes, de un exantema eritematoso evanescente y migratorio (Figura 7), típicamente más evidente durante los periodos de fiebre. Este rash es normalmente no pruriginoso, transitorio y afecta predominantemente al tronco y extremidades proximales, siendo más intenso en zonas de flexión por el fenómeno de Koebner. La fiebre cotidiana tiene un patrón característico en picos de $\geq 39^{\circ}\text{C}$ una o dos veces al día, afectación del estado general y falta de respuesta al tratamiento antitérmico. La artritis normalmente aparece tras 1-3 semanas desde el inicio

de la fiebre, con una distribución oligoarticular o poliarticular (más frecuente) y es de curso erosivo. En ocasiones puede tardar años en aparecer o incluso nunca llegar a presentarla. Un tercio de los niños presentan afectación cervical, temporomandibular o de pequeñas articulaciones de manos y pies. Otras manifestaciones sistémicas son adenopatías generalizadas (25%), hepatoesplenomegalia y serositis (de más a menos frecuente: pleuritis, pericarditis y peritonitis).^{5,3,10}

El curso y evolución de la enfermedad varía mucho; desde la forma monocíclica con resolución completa del cuadro tras el primer episodio en la mitad de los casos, a brotes repetidos de la enfermedad intercalados por periodos de remisión (forma policíclica) o evolución a artritis poliarticular crónica persistente.^{3,5,10}

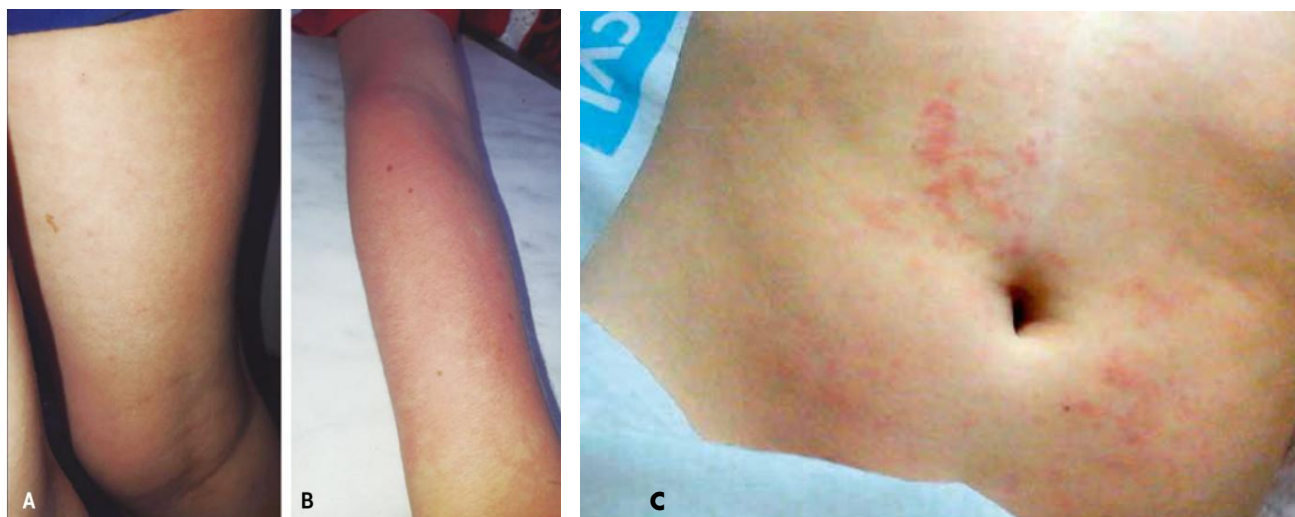


Figura 7. Exantema asalmonado evanescente en paciente con AIJs sobre: A) muslo B) antebrazo C) tronco ^{3,5}

ARTRITIS RELACIONADA CON ENTESITIS

Los pacientes con artritis relacionada con entesitis (ARE) presentan entesitis además de la artritis. Tienen una fuerte asociación al HLA-B27, así como historia familiar de enfermedades asociadas al HLA-B27 como la enfermedad inflamatoria intestinal y la espondilitis anquilosante.¹⁰

Los niños con ARE debutan con una artritis periférica asimétrica típicamente oligoarticular (75%) de predominancia en extremidades inferiores (rodilla, tobillo y cadera), así como rigidez en ciertas áreas como el tendón de Aquiles o las inserciones de la fascia plantar y otras entesis.^{3,10} La entesitis es la manifestación clínica con mayor valor diagnóstico en las espondiloartritis juveniles, como la ARE. Suele cursar con dolor y dificultad para la deambulación o para correr. Algunos pacientes experimentan dolor en estas localizaciones, sin que se objetive una entesitis, lo que dificulta su detección. Puede presentarse como un único episodio o dar cuadros recurrentes con remisiones parciales o totales.⁵

Un tercio de los casos presentan tarsitis, una inflamación desde el tobillo hasta las articulaciones metatarsfalángeas. En fase aguda incluye sinovitis, entesitis, tenosinovitis y bursitis, pudiendo evolucionar a formas crónica como periostitis o anquilosis.⁵

En el debut predomina la afectación periférica sobre la axial (más frecuente en la edad adulta).⁵ Esta aparece en forma de dolor lumbosacro y rigidez matutina que mejora con la actividad. La manifestación más común es

la sacroilitis que se evidencia por rigidez a la palpación de la articulación sacroilíaca y dolor reproducido mediante la maniobra de FABER, así como mediante pruebas de imagen.^{3,10} En algunos pacientes pediátricos puede existir una “sacroilitis silente” con evidencia de inflamación en la imagen, pero asintomáticos y con exploración física normal.⁵

ARTRITIS PSORIÁSICA JUVENIL

La artritis psoriásica juvenil (APsJ) se define en niños con artritis e historia de psoriasis, ya sea personal o de un familiar de primer grado. Este subtipo comparte características con la ARE, pudiendo cursar con afectación periférica y/o axial, además de entesitis.^{3,10}

Existen tres patrones clásicos (oligoarticular, poliarticular y espondiloartrítico). La oligoartritis asimétrica es la forma más frecuente de inicio, afectando a pequeñas y grandes articulaciones (sobre todo, rodillas, tobillos e interfalángicas). Dentro de esta podemos encontrar un grupo de pacientes con debut temprano (similar a la AIJ ANA-positivo de inicio temprano) con predominio femenino, dactilitis (Figuras 8 y 9), afectación de pequeñas articulaciones y positividad ANA; y otro grupo de debut tardío que se asemeja a la APs del adulto, con predominio masculino, psoriasis, entesitis y afectación axial.^{5,21}

Los rasgos clínicos característicos, aunque no patognomónicos son: dactilitis o “dedos en salchicha” (20-40%), entesitis (20-60%), artritis de interfalángicas distales (hasta 50%), carpititis/tarsitis, onicopatía (pitting ungueal, onicolisis), uveítis anterior crónica asintomática (20%), afectación digestiva (por la asociación de las espondiloartritis con la enfermedad inflamatoria intestinal) y mayor riesgo cardiovascular (por la inflamación crónica que causa daño endotelial).^{5,21}

Es una enfermedad con gran carga inflamatoria que progresa a poliartrosis en el 80% de los casos y deja secuelas articulares en uno de cada cuatro niños a los cinco años del debut.⁵ Se estima que el 10-30% de niños con psoriasis en la piel desarrollan APsJ en algún momento de su evolución, con mayor riesgo si la psoriasis es en cuero cabelludo o uñas. En el 10-15% de los casos de APsJ la enfermedad articular precede al rash.^{3,10}

AIJ INDIFERENCIADA

Son pacientes pediátricos con artritis cuyas características no corresponden con ninguno de los subtipos de la clasificación ILAR o que tienen características que encajan en más de un subtipo. Parte de estos pacientes en el curso de su enfermedad serán clasificados en alguna de las otras categorías de AIJ.¹⁰



Figura 8. Dactilitis de cuarto dedo de mano derecha en paciente con APsJ ⁵



Figura 9. Dactilitis de primer y segundo dedo de pie derecho varón de 12 años ⁵

COMPLICACIONES

Los pacientes con AIJ pueden tener varios tipos de complicaciones severas. Las principales son: retraso del crecimiento; alteraciones esqueléticas como alteraciones locales del crecimiento, discrepancia de longitud de extremidades, deformidad en valgo de rodillas y micrognatia, retrognatia, asimetría facial y maloclusión (en caso de afectación de la articulación temporomandibular); subluxación atloaxoidea (si hay afectación de la columna cervical); uveítis anterior aguda o crónica; y el síndrome de activación macrofágica, la complicación más temida y exclusiva de la categoría sistémica.^{3,10,14}

UVEÍTIS ANTERIOR

La uveítis anterior crónica es la manifestación extraarticular más frecuente de la AIJ, que puede derivar en ceguera si no es diagnosticada y tratada a tiempo. La uveítis complica el 15-20% de los casos de AIJ.¹⁰ Puede presentarse antes de la artritis (<10%), durante el brote de AIJ o en los tres meses posteriores (50%) y los primeros cuatro años (90%).⁵ La media de edad de inicio de la uveítis suele ser los 5-6 años.⁸ No obstante, la incidencia y presentación de la uveítis varían sustancialmente entre los distintos subtipos de AIJ. Los niños pequeños con AIJ oligoarticular tienen mayor riesgo de uveítis anterior crónica, afectando hasta a un 30-45%.^{8,10} Los factores de riesgo de uveítis asociada a AIJo son: positividad ANA, debut de la enfermedad <6 años, sexo femenino y presencia de HLA-DR5 y HLA-DR1.^{5,22,23} Los pacientes con enfermedad poliarticular FR negativo y positividad ANA son el segundo grupo más afectado (casi un 30%).^{8,10} Tienen menor riesgo los pacientes con AIJ sistémica o poliartritis FR positivo. Por otro lado, la ARE está asociada al HLA-B27, tendiendo a la uveítis anterior aguda; mientras que el fenotipo en la artritis psoriásica es típicamente crónico en niños pequeños, y agudo en jóvenes porque desarrollan un cuadro más parecido al de la espondilitis.⁸

La presentación clínica habitual es una uveítis anterior con “ojo blanco”, es decir, asintomática, diagnosticada en un screening oftalmológico. La presencia de ANA en sangre es un factor de riesgo, aunque no aparece en todos los casos.^{2,8} Los screenings oftalmológicos con regularidad son esenciales para detectar estos casos de uveítis asintomática, con una frecuencia recomendada en función del subtipo de AIJ y el estado de los ANA. La primera visita al oftalmólogo debe realizarse de forma precoz tras el diagnóstico de AIJ (preferiblemente en el primer mes). En contraste con estos pacientes asintomáticos, los pacientes con ARE tienen más probabilidad de presentar una uveítis sintomática con la aparición de ojo rojo, dolor y fotofobia de forma asimétrica, unilateral y recurrente (Figura 10), puede preceder a la afectación articular y afecta más a varones. Los pacientes con AIJs rara vez desarrollan uveítis, pero aun así deben someterse a screenings anuales.^{3,10}

Durante la fase activa de la inflamación (Figura 11), se observan precipitados queráticos endoteliales y células inflamatorias y proteínas en la cámara anterior (fenómeno Tyndall). A través de la lámpara de hendidura, debe procederse a la gradación de su intensidad mediante los criterios del grupo de trabajo de estandarización de la nomenclatura de uveítis (SUN). Ocasionalmente, se aprecian signos de uveítis intermedia o posterior tras una uveítis anterior, siendo mucho más infrecuente.⁵

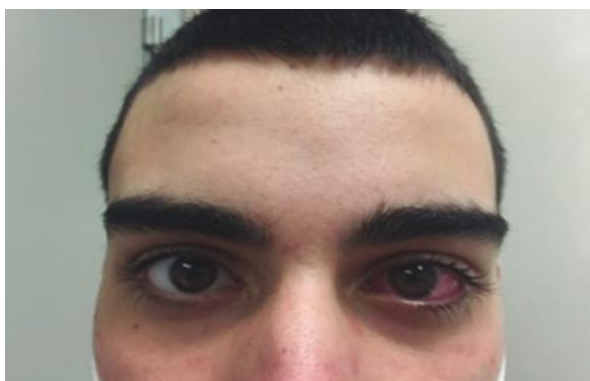


Figura 10. Hiperemia conjuntival en uveítis aguda en niño de 13 años con ARE ⁵

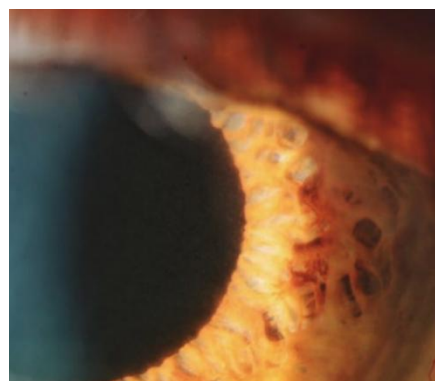


Figura 11. Celularidad en cámara anterior (Tyndall +). Niña 10 años con AIJo y reagudización de uveítis anterior crónica ⁵

La AIJ asociada a uveítis anterior crónica es una enfermedad crónica que requiere de un manejo agresivo a largo plazo para preservar la visión de los pacientes. Sin un tratamiento eficaz para el control de la inflamación, los pacientes desarrollan queratopatía en banda, sinequias, cataratas, glaucoma y disminución de la agudeza visual, incluso ceguera. No obstante, las nuevas terapias biológicas han reducido en hasta un 10% las distintas complicaciones.^{3,5,8} Los criterios de clasificación y exclusión de la uveítis anterior crónica asociada a AIJ se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Criterios de clasificación de Uveítis Anterior Crónica asociada a Artritis Idiopática Juvenil ⁸

Criterios de inclusión

1. Evidencia de uveítis anterior
 1. Células en la cámara anterior
 2. Si hay células del vítreo anterior presentes, la severidad es menor que la inflamación de la cámara anterior
- Y
2. Uveítis anterior crónica o, si es al inicio del diagnóstico, uveítis de inicio insidioso y asintomática o mínimamente sintomática
- Y
3. Artritis idiopática juvenil de los siguientes subtipos
 1. Oligoartritis, persistente o extendida
 2. Poliartritis FR negativo
 3. Artritis psoriásica juvenil

Criterios de exclusión

1. Artritis relacionada con entesitis (ARE)
2. Serología positiva para sífilis usando un test treponémico
3. Evidencia de sarcoidosis u otras enfermedades granulomatosas
4. PCR positiva para citomegalovirus, virus herpes simple o virus varicela zóster

Hay un grupo de pacientes con uveítis anterior crónica y ANA positivo, pero sin evidencia de AIJ incluso con seguimiento periódico. Se cree que algunos podrían haber tenido una oligoartritis moderada limitada en el tiempo que no fue diagnosticada. Actualmente se requiere de la presencia de AIJ para el diagnóstico esta entidad. Algunos estudios prospectivos a largo plazo han demostrado similitudes en los factores de riesgo genéticos y la evolución de la enfermedad, lo que podría llevar a una revisión e inclusión de estos casos que aún no cumplen los criterios.⁸

Este riesgo existente de uveítis anterior asociada a AIJ exige un control oftalmológico estricto de los pacientes. En pacientes sin antecedente de uveítis, la periodicidad de los controles depende de la forma clínica, la presencia de ANA, la edad al inicio de la enfermedad y los años de evolución (Tabla 8).^{9,24}

Tabla 8. Periodicidad controles oftalmológicos en niños con AIJ sin antecedentes de uveítis. Recomendaciones de las Secciones de Reumatología y Oftalmología de la Academia Americana de Pediatría ^{9,23,24}

Subtipo AIJ	ANA	Edad al diagnóstico (años)	Duración de la enfermedad (años)	Riesgo	Frecuencia del control oftalmológico
Oligoartritis o Poliartritis FR negativo	+	≤6	≤4	Alto	3 meses
	+	≤6	>4	Moderado	6 meses
	+	≤6	>7	Bajo	12 meses
	+	>6	≤4	Moderado	6 meses
	+	>6	>4	Bajo	12 meses
	-	≤6	≤4	Moderado	6 meses
	-	≤6	>4	Bajo	12 meses
	-	>6	No aplicable	Bajo	12 meses
Resto de subtipos	No aplicable	No aplicable	No aplicable	Bajo	12 meses

Las medidas de seguimiento incluyen: el grado de células en cámara anterior para evaluar la actividad de la uveítis; el grado de inflamación en cámara anterior como buen marcador pronóstico; la agudeza visual que no permite medir la actividad de la enfermedad, pero es un buen indicador de daño ocular; el desarrollo de complicaciones estructurales cuantificado por OCT (tomografía de coherencia óptica); y, finalmente, la calidad de vida que representa el grado de visión.⁵

El objetivo del tratamiento es conseguir la ausencia de actividad inflamatoria, iniciándose de forma precoz para evitar el desarrollo de complicaciones. En el 2015, el Grupo de Trabajo de Uveítis-AIJ de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica, elaboró un algoritmo de escalada de tratamiento, en función de la intensidad de la uveítis y los factores pronósticos.⁵

El primer escalón terapéutico es el corticoide tópico ocular (acetato de prednisolona al 1%, ha demostrado mayor eficacia), que debe iniciarse precozmente. Cuando no se consigue el control de la inflamación y en uveítis severas, se debe iniciar corticoide sistémico (prednisona 1-2 mg/kg/día) como terapia puente hasta que el tratamiento sistémico asociado sea efectivo. Como segunda línea, se encuentran los FAME convencionales, siendo de elección el metotrexato (inyección subcutánea a dosis de 15 mg/m²/semana) con suplementación de ácido fólico (5 mg/semana) durante 12 meses desde que se alcanza la inactividad de la uveítis. En caso de fracaso del tratamiento convencional, se emplean los FAME biológicos (de elección, adalimumab). Finalmente, en pacientes con uveítis multirrefractarias se están empleando nuevos fármacos como el tocilizumab, abatacept o rituximab; estando bajo investigación en ensayos clínicos los inhibidores JAK.^{5,22,23,24}

ARTRITIS DE LA ARTICULACIÓN TEMPOROMANDIBULAR

Otra de las complicaciones importantes de la AIJ es la artritis de la articulación temporomandibular (ATM), que puede llevar a un mal desarrollo de la mandíbula y la consecuente micrognatia, dificultad a la apertura oral, asimetrías faciales y maloclusión. Es una enfermedad de curso insidioso con un diagnóstico tardío con daño

significativo establecido. La ATM se desarrolla típicamente hasta la tercera década de la vida, por lo que los pacientes vulnerables a esta patología pueden desarrollar el daño incluso después de alcanzar la madurez esquelética. Para evaluar la involucración de la ATM es de elección la resonancia magnética (véase *Diagnostico*).^{10,25}

COMPLICACIONES ESQUELÉTICAS Y DE CRECIMIENTO

Las complicaciones del desarrollo esquelético varían en función del subtipo y la severidad de la enfermedad. En pacientes con inflamación sistémica se observa fallo del crecimiento resultando en talla baja y en algunos casos osteopenia y/u osteoporosis, con mayor riesgo de fracturas. Ambos también pueden ser resultado del tratamiento prolongado con glucocorticoides.^{1,5,10}

En aquellos pacientes con AIJ oligoarticular y enfermedad asimétrica en miembros inferiores, especialmente los que tienen afectación de una sola rodilla, pueden desarrollar discrepancia en la longitud de las piernas si no se actúa precozmente. La extremidad afectada experimenta un periodo inicial de crecimiento acelerado causado por el aumento de riego sanguíneo y factores de crecimiento en la articulación inflamada, pero la pierna quedará más corta con respecto a la sana conforme el niño alcance la madurez esquelética y las placas se cierren de forma prematura.¹⁰

SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA

La AIJ sistémica tiene una serie de complicaciones severas entre las que se incluye el síndrome de activación macrofágica (SAM), que puede llegar a ser una amenaza para la vida (mortalidad 8-17%). Deriva de una activación y proliferación incontrolada de linfocitos T y macrófagos que sintetizan de forma masiva citoquinas proinflamatorias (“tormenta de citoquinas”: IFN γ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-18 y TNF α).^{3,14,26} Ocurre en 5-8% de los pacientes con AIJs y, de forma subclínica, en hasta un 30-40% de casos e incluso puede ser la primera manifestación de una AIJs y aparecer en forma de recidivas.^{3,5} El SAM es una forma de linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria a enfermedad reumática, que puede estar desencadenado por un control inadecuado de la enfermedad, infección o cambios en la medicación. La biopsia de médula ósea evidencia la fagocitosis de células sanguíneas progenitoras por parte de macrófagos invasores. No es obligatoria para el diagnóstico y puede no estar presente en los estadíos iniciales.¹⁰

La etiología del SAM aún es desconocida. Algunas hipótesis subrayan que podría tratarse de una forma de DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*); una reacción de hipersensibilidad a los FAME biológicos; o, una reacción inmune patológica frente a infecciones microbianas u otras estimulaciones antigénicas mediadas por células T alteradas en las vías de la IL-1 e IL-6.^{10,26}

Se caracteriza clínicamente por fiebres persistentes, exantema purpúrico, hepatoesplenomegalia, fallo hepático progresivo, pancitopenia, hiperferritinemia, clínica hemorrágica (petequias, púrpura, sangrado de mucosas, coagulación intravascular diseminada), clínica neurológica (cefalea, irritabilidad, desorientación, obnubilación, convulsiones, coma) y afectación cardíaca, renal y pulmonar.^{5,10,27}

Los hallazgos de laboratorio característicos del SAM-AIJ son: pancitopenia; descenso de la VSG, fibrinógeno, sodio y albúmina; y ascenso de ferritina, transaminasas, triglicéridos, dímero D, PCR y LDH. La elevación de

ferritina es especialmente marcada por la activación de macrófagos y los niveles de ferritina glicosilada son llamativamente inferiores, lo que podría ser útil en la identificación de estos pacientes. Otros biomarcadores aún no disponibles, pero que serían de utilidad, son la IL-1, IL-18, IFN γ y las proteínas S100.^{5,26,27,28,29}

El diagnóstico y tratamiento precoz son claves para reducir la mortalidad que oscila entorno al 30%.¹⁰ Los criterios diagnósticos se definen en la Tabla 9.³⁰ En la práctica clínica real, el diagnóstico precoz se consigue a través de la sospecha clínica y el cambio en los parámetros de laboratorio respecto a los basales del paciente.⁵

Tabla 9. Criterios diagnósticos de SAM en AIJ sistémica ^{3,30}	
Criterios SAM-AIJs	
Paciente con AIJs o sospecha de esta y ferritina >684 ng/mL + ≥ 2 de los siguientes:	
• Plaquetas $\leq 181 \times 10^9/L$ • AST >48 UI/L • Triglicéridos >156 mg/dL • Fibrinógeno ≤ 360 mg/dL	
Y las alteraciones analíticas no pueden justificarse de otra manera por la situación clínica del paciente.	

El tratamiento debe instaurarse tan pronto como se sospeche, sin esperar a los resultados de pruebas complementarias. En todo paciente se debe suspender o tratar los desencadenante (fármacos, infecciones) e instaurar tratamiento de soporte y profilaxis antibiótica. Las guías recomiendan el uso combinado de glucocorticoides (GC) y antagonistas del receptor de IL-1 (anakinra). Los GC suelen administrarse en bolos intravenosos de metilprednisolona (10-30 mg/kg/día) durante tres días consecutivos seguidos de prednisona oral para iniciar la desescalada de GC; mientras que si existe afectación del sistema nervioso central se prefiere la dexametasona, ya que atraviesa mejor la barrera hematoencefálica. Anakinra se administra intravenoso en perfusión continua para asegurar niveles plasmáticos elevados del fármaco rápidamente. En casos refractarios, se debe iniciar la escalada terapéutica, aumentando las dosis de GC y/o utilizando otros agentes como la ciclosporina o el etopósido. Recientemente se ha demostrado la utilidad de los inhibidores JAK. En pacientes sin respuesta a todo lo anterior puede usarse la globulina antitimocítica.^{5,10,13,26}

ENFERMEDAD PULMONAR

Un subgrupo de pacientes con AIJs, desarrollan afectación pulmonar en forma de enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar o proteinosis alveolar.¹⁰ Los factores de riesgo para desarrollar afectación pulmonar-AIJs son: debut precoz (<2 años), historia de SAM, niveles altos plasmáticos de IL-18, trisomía 21 y haber recibido fármacos anti-IL-1 o anti-IL-6 (especialmente tocilizumab).^{5,31}

En una cohorte de 25 pacientes con afectación pulmonar-AIJs investigada por *Kimura et al.*, los síntomas más comunes son: disnea (72%), dedos en palillo de tambor (40%), tos (44%) y dolor torácico (20%). En un estudio multicéntrico retrospectivo más reciente que incluía 61 pacientes, la sintomatología predominante fue: dedos en palillo de tambor (61%), rash atípico (56%) y reacciones adversas graves a tocilizumab (40%). Los síntomas respiratorios no eran tan llamativos. La tasa de mortalidad está entre 37-68%.³²

Binstadt et al. propusieron dos hipótesis patogénicas. La “hipótesis DRESS” basada en que el 50% de los pacientes con afectación pulmonar-AIJ experimentaban reacciones adversas a FAME biológicos (en particular, tocilizumab) encajando con los criterios DRESS. Además, se ha visto una correlación con el HLA-DRB1*15. La segunda hipótesis, “hipótesis de plasticidad de citoquinas”, sugiere que la actividad biológica de los inhibidores de IL-1 e IL-6 podría derivar en un cambio de fenotipo de los linfocitos T CD4+, diferenciándose en células Th1, en lugar de células Th17, con el consecuente aumento de producción de IFN γ .^{5,31,32}

DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

DIAGNÓSTICO

La AIJ es un diagnóstico clínico y de exclusión. Por ello, es imprescindible diferenciar entre fenotipos similares a esta enfermedad (Tabla 10). Se deben descartar siempre causas infecciosas, tumorales, traumáticas y otras enfermedades del tejido conectivo, mediante la historia clínica y las pruebas complementarias.^{5,13,15}

Tabla 10. Diagnósticos diferenciales de la AIJ^{5,14,33}

Exclusiones en el diagnóstico de AIJ	
Artritis infecciosa	- Bacterianas (tuberculosis, <i>Brucella</i>, gonococo, meningococo, estafilococo, bacilos Gram negativos, endocarditis) - Víricas (Parvovirus B19, enterovirus, adenovirus, VEB, CMV, rubeola, VHB, VIH, varicela zóster) - Micóticas - Enfermedad de Lyme
Artritis reactiva	- <i>Salmonella</i>, <i>Yersinia enterocolitica</i>, <i>Chlamydia</i>, <i>Campylobacter</i> - Fiebre reumática y artritis posestreptocócica
Enfermedades hematológicas	- Leucemia - Linfoma - Hemofilia - Drepanocitosis
Enfermedades neoplásicas	- Histiocitosis - Neuroblastoma
Enfermedades del tejido conectivo	- Lupus eritematoso sistémico - Dermatomiositis - Esclerodermia y síndromes asociados - Enfermedad mixta del tejido conectivo - Enfermedad de Sjögren - Panarteritis nodosa (PAN) - Enfermedad de Kawasaki - Granulomatosis con poliangeitis (granulomatosis de Wegener) - Enfermedad de Behçet
Trastornos osteoarticulares no inflamatorios	- Epifisiolisis / displasia epifisaria / paquidermodactilia / paquidermoperiostosis - Osteocondrosis - Distrofia simpático refleja - Traumatismos
Enfermedades metabólicas	- Mucopolisacaridosis - Artropatía diabética
Otras	- Sarcoidosis - Síndromes autoinflamatorios / enfermedad inflamatoria intestinal - Enfermedad de Castellman - Urticaria vasculitis

VEB: virus Epstein-Barr. CMV: citomegalovirus. VHB: virus hepatitis B. VIH: virus inmunodeficiencia humana.

Para establecer el diagnóstico definitivo del subtipo de AIJ, la anamnesis, exploración física y las pruebas complementarias son esenciales.¹⁵ En general, la mayoría de hallazgos son inespecíficos, pero hay algunos datos clave que orientan el diagnóstico (Tabla 11).

Tabla 11. Datos clave que obligan al despistaje de AIJ como diagnóstico de sospecha ^{3,15}	
En la anamnesis	- Síntomas con características mecánicas o inflamatorias. La AIJ presenta datos inflamatorios (empeoramiento por la mañana tras el reposo, rigidez matutina, mejoría a lo largo del día). - Antecedentes familiares de patología reumática, enfermedad inflamatoria intestinal, uveítis y/o psoriasis en familiares de primer grado.
En la exploración física	- Buscar lesiones cutáneas y ungueales compatibles con psoriasis (APsJ); exantema maculopapuloso evanescente asalmonado, hepatoesplenomegalia y/o adenopatías (AIJs); o datos de entesitis (ARE). - Examinar cada articulación del niño (buscando datos de tumefacción, movilidad limitada y/o dolorosa). - Evaluar fuerza muscular, marcha y presencia de dismetrías.

Dentro de las pruebas complementarias se deben solicitar pruebas de laboratorio y pruebas de imagen. Ante la sospecha de AIJ, se debe solicitar: hemograma, bioquímica (incluyendo perfil hepático y renal) y reactantes de fase aguda (PCR y VSG). Otras determinaciones como ASLO, ácido úrico, serologías y complemento nos pueden ayudar en el diagnóstico diferencial. Sin embargo, no existe ningún marcador de laboratorio específico de AIJ. No obstante, la determinación de ANA, HLA-B27, FR y ACCP, facilitan la clasificación de los subtipos de la enfermedad y la valoración de riesgos articulares y de complicaciones; aunque pueden estar presentes en niños sanos, por lo que no son diagnósticos de enfermedad reumática. Otra prueba que apoya el diagnóstico es la artrocentesis con líquido de características inflamatorias (amarillento, turbio y poco viscoso, con aumento de celularidad, glucosa disminuida y proteínas aumentadas), además de cultivo negativo.^{2,3,15}

La prueba de imagen por excelencia, por su inocuidad, fácil realización y bajo coste, es la ecografía articular. Permite distinguir sinovitis o presencia de derrame articular (típicas de la AIJ). La radiografía ósea es necesaria para descartar procesos tumorales o traumatológicos al inicio del cuadro, pero no es demasiado útil en el seguimiento del paciente, ya que las lesiones óseas típicas de la AIJ (disminución del espacio articular, crecimiento óseo y erosiones) aparecen de forma tardía. La resonancia magnética tiene alta sensibilidad y especificidad para la detección de artritis, pero puede no estar disponible en todos los centros y requiere sedación en algunos casos.^{3,15}

La *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) en asociación con la *Pediatric Rheumatology European Society* (PReS) publicaron en 2015 una serie de recomendaciones sobre pruebas de imagen más útiles en el diagnóstico y seguimiento de la AIJ para orientar la práctica clínica, con un nivel de evidencia 3b y recomendación C.³⁴

Para orientar de forma más específica el diagnóstico de cada subtipo de AIJ algunos hallazgos en la anamnesis y la exploración física, así como las pruebas complementarias varían (Tabla 12).

Tabla 12. Hallazgos clínicos, de laboratorio e imagen de los distintos subtipos ILAR de AIJ ^{2,5,13,15}

Anamnesis y exploración física	El diagnóstico de la AIJ oligoarticular (AIJo) y poliarticular (AIJp) se establece basado en los criterios de clasificación y la clínica (véase <i>Clasificación y Clínica</i>).
	La AIJ sistémica (AIJs) se debe sospechar en niños que presentan la triada clásica: fiebre en picos de origen desconocido (≥ 7 días), excluyendo otras causas; exantema eritematoso evanescente, no pruriginoso sobre todo durante los episodios de fiebre; y artralgias inflamatorias o artritis. En los nuevos criterios provisionales PRINTO no es necesaria la artritis para el diagnóstico, siendo suficiente artralgias durante >2 semanas.
	En la artritis relacionada con entesitis (ARE) los hallazgos clínicos característicos son la presencia de artritis, entesitis y afectación axial; mientras que la artritis psoriásica juvenil (APsJ) asocia historia de psoriasis, además de la clínica (véase <i>Clasificación y Clínica</i>).
Pruebas de laboratorio (determinaciones sanguíneas, anticuerpos y estudio genético)	La AIJo presenta anemia, elevación de VSG y PCR, y ANA positivos (65%) con títulos bajos o moderados (1:160-1:640). FR y ACCP son típicamente negativos.
	La AIJp presenta anemia, elevación de VSG, PCR, fibrinógeno y ferritina con leucocitos y plaquetas normales o ligeramente elevados (hallazgos inespecíficos). El FR nos permite clasificar al paciente en AIJp FR positivo o negativo, así como el estudio genético en función de la expresión de HLA (véase <i>Clasificación</i>). Los ANA son positivos en el 25% de pacientes con AIJp FR negativo.
	La AIJs refleja en la analítica elevación de marcadores inflamatorios (PCR, VSG, ferritina, leucocitosis neutrofílica). Suele ser inespecífico. Las últimas investigaciones consideran incluir también la elevación de IL-18 y proteínas S100 en plasma. Presentan alta especificidad y sensibilidad, estando marcadamente más elevadas que en otros trastornos autoinflamatorios, permitiendo su distinción. ^{28,29} A estos estudios, se puede añadir la biopsia de médula ósea, adenopatías u otros órganos afectados para el diagnóstico diferencial, así como el estudio de autoinmunidad y genético.
	La ARE es positiva a HLA-B27 en el 60-70% de los casos. Algunos pacientes pueden presentar elevación de VSG y PCR, aunque generalmente son normales. Así mismo, la determinación de calprotectina fecal es recomendable en aquellos pacientes que presenten sintomatología digestiva relevante o anemia. ³⁵
	En la APsJ tampoco hay nada específico. La VSG y PCR suelen ser normales o estar poco elevadas. Los ANA suelen ser positivos hasta en un 60% de niños que debutan en la infancia y un 30% que lo hacen en la preadolescencia. El FR suele ser negativo.
Artrocentesis	El líquido sinovial no distingue entre los distintos subtipos de AIJ. Es moderadamente inflamatorio con predominio de leucocitos polimorfonucleares y cultivo negativo.
Pruebas de imagen (Figuras 12,13, 14 y 15)	En general, las pruebas de imagen se emplean en el diagnóstico diferencial, para descartar otras patologías, lo que permite orientar el diagnóstico hacia AIJ (diagnóstico de exclusión).
	La radiografía simple permite observar: aumento de partes blandas, sobrecrecimiento óseo y signos de maduración precoz (especialmente en muñeca). Tanto en la ARE como en la APsJ, en estadios iniciales permite valorar la afectación axial y en estadios más avanzados cambios óseos característicos (erosiones, anquilosis, periostitis, disminución del espacio articular, crecimiento epifisario inapropiado, cierre prematuro del núcleo de osificación, etc.).
	La ecografía es más sensible en la detección y monitorización de procesos peri e intraarticulares (derrame articular, hipertrofia sinovial, sinovitis subclínica, cambios cartilaginosos e hiperemia). También es útil como guía en artrocentesis e infiltraciones articulares.
	La RM con gadolinio es la mejor técnica para valorar articulaciones, pero se emplea en los casos en los que la ecografía no es concluyente, facilitando el diagnóstico diferencial. Permite valorar también de forma específica la afectación axial en ARE y APsJ. Tiene la desventaja de que requiere sedación en niños pequeños.

VSG: velocidad de sedimentación globular. PCR: proteína C reactiva. FR: factor reumatoide. HLA: *human leukocyte antigen*. ANA: anticuerpos antinucleares. IL: interleucina. RM: resonancia magnética.



NT: punta de la aguja (*needle tip*); FDT: tendón flexor de los dedos (*flexor digiti tendon*); SE: derrame sinovial (*synovial effusion*).

Figura 12. La ecografía permite detectar el lugar exacto de la inflamación y facilita las infiltraciones. Ecografía del tendón flexor del quinto dedo en niña de 3 años.³⁶

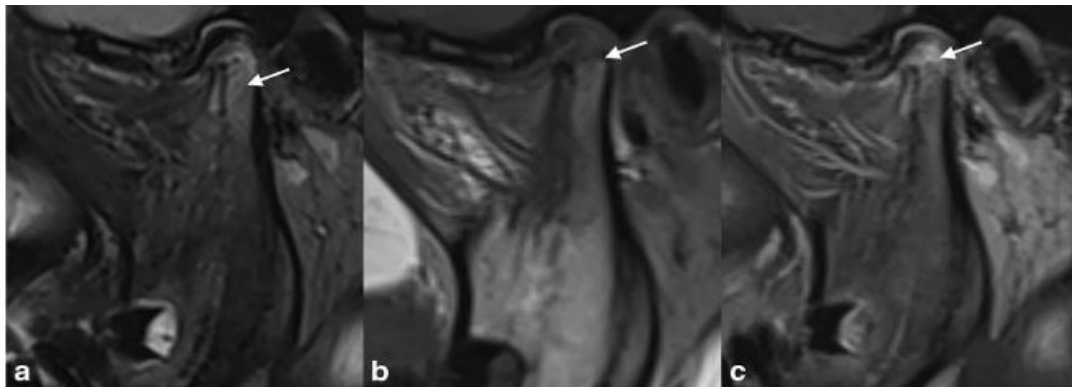


Figura 13. Chica de 13 años con AIJ y artritis de la articulación temporomandibular (ATM) activa. RM de la ATM con (a) RM en T2 mostrando edema óseo (señal hiperintensa señalada por la flecha); (b) RM en T1 mostrando edema óseo (señal hipointensa) y aplanamiento condilar (flecha); y (c) RM en T1 con Gadolinio mostrando realce articular y condilar (flecha).³⁷



Figura 14. Chico de 15 años con AIJ y afectación de cadera con (a) RM en T2 mostrando hipertrofia sinovial (triángulos) en la cadera izquierda con edema óseo en la cabeza femoral (flecha); (b) RM en T1 mostrando cambios erosivos (flecha); y (c) radiografía simple mostrando disminución del espacio articular y cambios erosivos en la cabeza femoral (flecha).³⁷

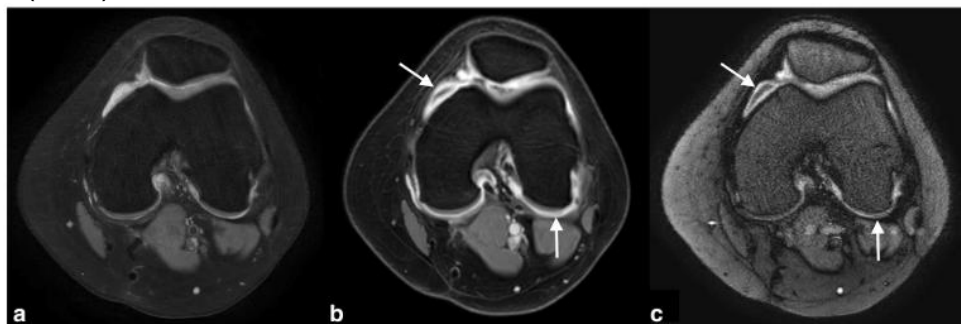


Figura 15. Chico de 14 años con AIJ oligoarticular con artritis de rodilla. RM de la rodilla (a) en T2; (b) en T1 con Gadolinio mostrando hipertrofia sinovial (flechas); y (c) con DIR (Doble Inversión Recuperación) con una imagen similar (flechas).³⁷

SEGUIMIENTO

La AIJ es una enfermedad crónica que, por lo general, alterna periodos de inactividad (con o sin tratamiento) con brotes de actividad inflamatoria. Por ello, estos pacientes precisan de un seguimiento médico especializado para monitorizar el tratamiento y la actividad clínica.⁵ Este seguimiento debe ser periódico y estrecho, con los siguientes objetivos:

1. Medir los parámetros de actividad y daño.
2. Monitorizar la eficacia y seguridad de los fármacos empleados en su tratamiento.
3. Asegurar el adecuado desarrollo del paciente en todas las esferas de su vida.
4. Detectar de forma precoz las complicaciones asociadas y/o comorbilidades.⁵

Para ello, se necesitan equipos multidisciplinares (reumatólogos, oftalmólogos, traumatólogos, cirujanos maxilofaciales, dermatólogos, enfermería, rehabilitadores y psicólogos pediátricos) en Unidades de Reumatología Pediátrica. Una buena coordinación permite mayor calidad asistencial y, por tanto, mejor pronóstico de la enfermedad. Durante este seguimiento se deben hacer controles analíticos, microbiológicos, pruebas de imagen y controles oftalmológicos, así como educar a los pacientes y sus familias en cuanto a alimentación y ejercicio.⁵

Para valorar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, se han desarrollado varias herramientas de medida (de actividad, daño estructural y funcionalidad) para pacientes diagnosticados de AIJ, validadas y estandarizadas por grupos de colaboración internacional. No existe una única medida capaz de identificar y estandarizar el grado de actividad clínica para valorar la evolución de los pacientes con las distintas formas clínicas de AIJ o su respuesta al tratamiento. Por ello, se han desarrollado varias escalas de valoración de la AIJ (Tabla 13), combinando diferentes parámetros clínicos, funcionales y de laboratorio.^{1,9}

Tabla 13. Escalas de valoración de actividad de la enfermedad y respuesta al tratamiento ^{1,9,38,39}

Escala	Variables	Interpretación
Criterio de mejoría ACR Pediátrico. ACRped <i>(American College of Rheumatology pediatric index)</i>	➤ Número de articulaciones con artritis activa ➤ Número de articulaciones con limitación de la movilidad ➤ Evaluación global de la enfermedad realizada por el médico. Emplea una escala visual analógica (EVAc del 0 al 10, donde cero es enfermedad inactiva y diez actividad máxima). ➤ Evaluación global de la enfermedad realizada por el paciente o su familia (EVAp similar a la anterior) ➤ Capacidad funcional valorada mediante un cuestionario: <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i> (CHAQ). Valores del 0 (ninguna limitación) al 3 (muy dependiente) ➤ Reactantes de fase aguda (VSG y PCR)	Para considerar mejoría en un paciente en concreto, se requiere mejoría de al menos un 30% en 3 de las 6 variables, sin que empeore más de 1 de las 3 restantes en más de un 30% (ACRped 30) Este criterio presenta: - Sensibilidad 100% - Especificidad 85% - Falsos positivos 11% - Falsos negativos 0% Uso en ensayos clínicos.

Cuestionario de valoración de la actividad de la artritis juvenil. JADAS (<i>Juvenile Arthritis Disease Activity Score</i>) Mide el grado de actividad de la enfermedad en un momento determinado	➤ Número de articulaciones activas. En función del número de articulaciones que se valoren, existen tres versiones del JADAS: • JADAS 10. Suma de todas las articulaciones activas (cualesquiera) hasta un máximo de 10. • JADAS 27. Valoración de 27 articulaciones concretas: columna cervical, codos, carpos, metacarpofalángicas de los dedos primero a tercero, interfalángicas proximales de las manos, caderas, rodillas y tobillos. • JADAS 71. Suma de todas las articulaciones activas sobre un máximo de 71. ➤ Evaluación global de la enfermedad por parte del médico (EVAc 0-10) ➤ Evaluación global de la enfermedad por parte del paciente y su familia (EVAp 0-10) ➤ Elevación de reactantes de fase aguda (PCR y VSG)	Es muy útil porque permite identificar el grado de actividad de acuerdo con varios puntos de cortes (Tabla 13.1): <table><tr><th colspan="4">Tabla 13.1. Puntos de corte - actividad AIJ</th></tr><tr><th>Actividad</th><th>JADAS10/71</th><th>JADAS27</th><th>cJADAS10</th></tr><tr><th colspan="4">Oligoartritis</th></tr><tr><td>Inactiva</td><td>≤1</td><td>≤1</td><td>≤1</td></tr><tr><td>Leve</td><td>1,1-2</td><td>1,1-2</td><td>1,1-1,5</td></tr><tr><td>Moderada</td><td>2,1-4,2</td><td>2,1-4,2</td><td>1,51-4</td></tr><tr><td>Alta</td><td>>4,2</td><td>>4,2</td><td>>4</td></tr><tr><th colspan="4">Poliartritis</th></tr><tr><td>Inactiva</td><td>≤1</td><td>≤1</td><td>≤1</td></tr><tr><td>Leve</td><td>1,1-3,8</td><td>1,1-3,8</td><td>1,1-2,5</td></tr><tr><td>Moderada</td><td>3,9-10,5</td><td>3,9-8,5</td><td>2,51-8,5</td></tr><tr><td>Alta</td><td>>10,5</td><td>>8,5</td><td>>8,5</td></tr></table> • <u>Enfermedad inactiva</u>: <1 punto, tanto en AIJ oligoartritis como poliarticular. • <u>Enfermedad mínimamente activa</u>: 1-2 puntos en AIJo; 1-3,8 puntos en AIJp. Es aplicable a todas las formas clínicas de AIJ, excepto a la sistémica. Permite comparar el grado de actividad de un mismo paciente a lo largo del tiempo o compara grupos de pacientes en ensayos clínicos. Existe una versión clínica del JADAS (cJADAS o JADAS3) que no incluye los reactantes de fase aguda. Su principal ventaja es que es más fácil de aplicar en la práctica clínica habitual.	Tabla 13.1. Puntos de corte - actividad AIJ				Actividad	JADAS10/71	JADAS27	cJADAS10	Oligoartritis				Inactiva	≤1	≤1	≤1	Leve	1,1-2	1,1-2	1,1-1,5	Moderada	2,1-4,2	2,1-4,2	1,51-4	Alta	>4,2	>4,2	>4	Poliartritis				Inactiva	≤1	≤1	≤1	Leve	1,1-3,8	1,1-3,8	1,1-2,5	Moderada	3,9-10,5	3,9-8,5	2,51-8,5	Alta	>10,5	>8,5	>8,5
Tabla 13.1. Puntos de corte - actividad AIJ																																																		
Actividad	JADAS10/71	JADAS27	cJADAS10																																															
Oligoartritis																																																		
Inactiva	≤1	≤1	≤1																																															
Leve	1,1-2	1,1-2	1,1-1,5																																															
Moderada	2,1-4,2	2,1-4,2	1,51-4																																															
Alta	>4,2	>4,2	>4																																															
Poliartritis																																																		
Inactiva	≤1	≤1	≤1																																															
Leve	1,1-3,8	1,1-3,8	1,1-2,5																																															
Moderada	3,9-10,5	3,9-8,5	2,51-8,5																																															
Alta	>10,5	>8,5	>8,5																																															
Cuantificación de daño por la AIJ. Juvenile Disease Damage Index (JADI)	➤ <u>JADI-A (articular)</u>: valoración del daño articular en 36 articulaciones o grupos de articulaciones. (0 = sin daño, 1 = daño parcial, 2 = daño grave, anquilosis o prótesis). ➤ <u>JADI-E (extraarticular)</u>: valoración del daño extraarticular con 13 ítems de 5 órganos o sistemas (cutáneo, ocular, locomotor no articular, endocrino, amiloidosis secundaria). (0 = sin alteraciones, 1 = alteraciones).	Cuantifica el daño producido a largo plazo en la AIJ. - <u>JADI-A</u>: puntuación mínima 0, máxima 72. - <u>JADI-E</u>: puntuación mínima 0, máxima 17.																																																
Criterio de enfermedad mínimamente activa	➤ <u>AIJ oligoartritis</u>: evaluación global de la enfermedad por el médico (EVAc) ≤2.5 y recuento de articulaciones activas de 0 (sin articulaciones activas). ➤ <u>AIJ poliarticular</u>: evaluación global de la enfermedad por el médico (EVAc) ≤3.4, evaluación global de la enfermedad por los padres o el paciente (EVAp) ≤2.5 y un recuento de articulaciones activas ≤1.	Se considera enfermedad mínimamente activa cuando se cumplen 2 o 3 criterios.																																																
Criterio provisional de enfermedad inactiva	➤ Evidencia de ausencia de artritis activa en todas las articulaciones ➤ Ausencia de fiebre, exantema, serositis, esplenomegalia o linfadenopatías generalizadas atribuibles a AIJ ➤ Ausencia de uveítis activa ➤ VSG o PCR normales o, si están elevadas, que no sea atribuible a AIJ ➤ Evaluación global de la enfermedad realizada por el médico con la mejor puntuación posible en la escala empleada ➤ Rigidez matutina ≤15 minutos	Requiere la presencia de los 6 ítems. ➤ <u>Remisión clínica con medicación</u>: se cumplen los 6 ítems, durante más de 6 meses seguidos mientras se recibe medicación. ➤ <u>Remisión clínica sin medicación</u>: se cumplen los 6 ítems durante 12 meses una vez suspendido el tratamiento.																																																
Criterio preliminar de recaída	Emplea las variables del ACRped.	Empeoramiento ≥40% de dos de las 6 variables recogidas en el ACRped, sin que mejore ninguna de las restantes variables en al menos un 30%.																																																

PRONÓSTICO

Establecer el pronóstico de cada subtipo de AIJ es complicado debido a la heterogeneidad en los fenotipos clínicos y evolución de la enfermedad. El pronóstico ha mejorado mucho durante las últimas décadas debido a la creación de unidades especializadas en el manejo de estos pacientes, la utilización racional de corticoides, el inicio precoz del tratamiento sistémico de la enfermedad y la generalización del uso de terapias dirigidas (fármacos biológicos y sintéticos de diana).^{3,5} A pesar de los nuevos avances y que algunos pacientes alcanzan la remisión, muchos de ellos presentan enfermedad activa o brotes durante la edad adulta, con distintos grados de discapacidad y complicaciones a largo plazo.^{2,12} Varios estudios con diferentes diseños (Tabla 14) demostraron que menos de la mitad de los niños alcanzaban la remisión libre de tratamiento en la edad adulta. Incluso aquellos que presentaban periodos asintomáticos durante la infancia experimentaban brotes de adultos.^{10,12} Así mismo, hay que valorar también el impacto biopsicosocial sobre el individuo con AIJ, considerando no solo las secuelas de la enfermedad y sus tratamientos, sino también el pronóstico psicológico y social.¹

Tabla 14. Pacientes adultos en remisión clínica libre de tratamiento con artritis idiopática juvenil en estudios a largo plazo ¹²

Estudio, país	n	Duración de enfermedad (años)	Edad en la visita (años)	Remisión clínica libre de tratamiento (%) ^b	Diseño del estudio
Bertilsson, 2013 Suecia	86	17	n/a	40	Prospectivo, estudio poblacional Diagnóstico 1984-86
Selvaag, 2016 sudeste Noruega	176	30	39	59	Prospectivo, estudio hospitalario Datos 1980-85
Oliveira-Ramos, 2016 Portugal	426	23	34	12	Transversal, registro nacional ("Reuma.pt register")
Dimopoulou, 2017 Grecia	102 (302 ^a)	17	25	24 (47 ^a)	Retrospectivo, estudio hospitalario
Minden, 2019 Alemania	701	14	23	11	Prospectivo, basado en registro ("BiKeR/JUMBO registry") seleccionando individuos tratados con FAME biológicos
Glerup, 2020 Canadá	434	18	24	33	Prospectivo, estudio poblacional ("Nordic JIA study"). Debut de la enfermedad 1997-2000
Chhabra, 2020 Canadá	247	6	17	47	Prospectivo, cohorte inicial ("ReACCH-Out cohort") con recopilación retrospectiva de datos a largo plazo. Diagnóstico 2005-2020
Oliveira-Ramos, 2023 Portugal	361	20	29	15	Transversal, registro nacional ("Reuma.pt register"), seleccionando individuos tratados con FAME biológicos

^a Incluyendo n=205 perdidos durante el seguimiento y valorados por entrevista telefónica

^b Definición EULAR de remisión: enfermedad inactiva libre de tratamiento >2 años

- El *Nordic JIA Study* siguió a 510 niños, con edad media de inicio de la enfermedad de 5,5 años, de forma prospectiva durante 18 años. Demostró que la AIJ poliarticular FR negativo, la artritis psoriásica juvenil, la artritis relacionada con entesitis, las formas asociadas a HLA-B27 y la positividad de FR (factor reumatoide) y ACCP (antipéptido citrulinado) presentaban peor pronóstico con mayor daño articular y extraarticular; mientras que las formas oligoarticular y sistémica tenían mejor pronóstico. Así mismo, la afectación del tobillo durante el primer año de enfermedad y dolor tras los primeros seis meses predecían peor pronóstico, falta de remisión y mayor discapacidad física. La sensación de mala salud del paciente, el sexo femenino, el retraso diagnóstico, el dolor, la enfermedad activa y el uso de FAME (fármacos

antirreumáticos modificadores de la enfermedad) de forma prolongada, predecían fatiga severa a los 18 años. Finalmente, el inicio de la enfermedad temprano en niñas y ANA positivo en ambos sexos conllevaban mayor riesgo de uveítis.^{12,40}

- El *Estudio Portugués de Enfermedades Reumáticas (Reuma.pt)* demostró que la edad joven de inicio, la poliartritis FR positivo, los ACCP y la AIJ sistémica, son factores de mal pronóstico.^{1,12} Estos resultados contradictorios con respecto a la AIJ sistémica entre el estudio portugués y la cohorte nórdica pueden deberse a la diferencia de diseño entre ambos estudios. La Cohorte Nórdica de AIJ presentaba un diseño prospectivo basado en la población, con un seguimiento de todos los casos de AIJ sistémica a lo largo de los años; mientras que en la cohorte transversal portuguesa los niños en remisión no fueron encontrados en los registros de adultos. Por último, se demostró que un inicio tardío de tratamientos dirigidos (biológicos y sintéticos) predecían peor pronóstico en comparación con un inicio temprano de estos fármacos, conclusión a la cual también llegó el estudio alemán (*JUMBO registry*).¹²
- El estudio al sudeste de Noruega por *Selvaag et al.*, descubrió que el HLA-DRB1*1 predecía enfermedad activa 30 años tras el inicio de la enfermedad, siendo uno de los poco marcadores genéticos, junto al HLA-B27, asociados a mal pronóstico. Igualmente, demostró que el inicio del dolor temprano, el número de articulaciones activas y la discapacidad física predecían peor pronóstico y fatiga, basado en los relatos de los pacientes (coincidente con las conclusiones de la cohorte nórdica).^{1,10,12}
- En el estudio griego *Dimopoulou et al.*, demostraron que una mayor duración de enfermedad activa durante los primeros 5 años predecía enfermedad persistente, daño radiográfico y discapacidad física tras 17 años.¹²

La manifestación extraarticular más frecuente en AIJ, la uveítis, es la principal causa de pérdida de visión en la infancia en estos pacientes, y hasta el 50% sufrirán uveítis activa en la edad adulta. Así mismo, existe un alto riesgo de osteoporosis y, por tanto, de fracturas al inicio de la adultez, incluso en aquellos que han alcanzado la remisión.²

Ninguno de estos factores de evolución de la enfermedad nos permite seleccionar a los niños que necesitan un tratamiento precoz agresivo, pero apoyan la hipótesis de una "ventana de oportunidad" al inicio del curso de la enfermedad, donde posiblemente podamos cambiar o, al menos, influenciar el pronóstico.^{5,12,14} Estos factores de mal pronóstico sirven de guía en la práctica clínica (Tabla 15).

Tabla 15. Factores de riesgo que predicen mal pronóstico a largo plazo en pacientes con AIJ ^{3,5,12}

Factores de mal pronóstico
• Forma poliarticular y sistémica • FR positivo y ACCP positivo • Número de articulaciones activas al inicio de la enfermedad elevado • Actividad persistente: clínica, marcadores inflamatorios (VSG, PCR), daño articular (radiográfico) • Afectación de cadera, columna cervical, tobillo y articulación temporomandibular • Complicaciones graves: SAM, uveítis, enfermedad pulmonar, osteoporosis y dismetrías • Presencia del HLA-B27 y HLA-DRB1*1

Los datos más recientes resaltan que ha habido mejorías significantes en las últimas décadas en el deterioro funcional de estos pacientes, con una discapacidad severa solo en 3-11% de los adultos con AIJ, aunque casi la mitad aún sufren algún tipo de limitación física (problemas articulares, deformidades óseas, alteraciones del

crecimiento, alteraciones visuales o limitaciones funcionales por el dolor) que requiere tratamiento activo durante la edad adulta; y tan solo 20-25% de los pacientes consiguen la remisión completa. Esto resalta la necesidad de mayor investigación para comprender mejor la patogénesis de la enfermedad y buscar nuevos objetivos terapéuticos ^{2,10,12}

La naturaleza crónica de la AIJ deriva en afectación general de la calidad de vida, dolor crónico, movilidad reducida y uveítis que contribuyen al impacto físico y psicológico en estos pacientes. Los problemas de salud mental, como ansiedad o depresión, a causa de esta enfermedad pueden derivar en mayor afectación física, disminución de la calidad de vida relacionada con la salud, así como menor adherencia a la medicación y mayor riesgo de brotes.^{1,12} El gran número de pacientes que no alcanzan la remisión o que quedan con daño permanente subrayan la necesidad de mejores herramientas pronósticas y de unos criterios de clasificación más estrictos, con el objetivo de un tratamiento precoz e individualizado al inicio de la enfermedad y una buena transición a los cuidados del adulto posteriormente.¹²

Los estudios a largo plazo nos aportan información pronóstica importante. El punto fuerte de estos estudios es la habilidad de describir el resultado a largo plazo en adultos reales con AIJ, creando asociaciones de factores de buen y mal pronóstico, para poder crear modelos predictores. Una gran limitación es que los estudios que muestran los pronósticos de hoy en día siempre reflejan las prácticas de tratamiento empleadas ayer. Para predecir el pronóstico de los nuevos pacientes diagnosticados en la era post-biológica va a ser necesaria la colaboración internacional para crear estudios prospectivos y longitudinales que obtengan esta información.¹²

Finalmente, la mortalidad en la era biológica queda relegada a pacientes con AIJ sistémica que desarrollan SAM severo o refractario al tratamiento y/o enfermedad pulmonar grave.¹⁰ La administración de terapias biológicas ha reducido la mortalidad de AIJ del 1-4% en la década de los setenta a 0.3-1% actualmente. No obstante, el principal factor que influencia el pronóstico es la presencia de manifestaciones sistémicas, con una mortalidad de hasta el 8% en pacientes que desarrollan SAM.²

TRANSICIÓN A LA EDAD ADULTA

El proceso de transición de los adolescentes con AIJ es esencial, no solo por el traslado de estos pacientes a unidades de reumatología adulta, sino para otorgarles mayor independencia en el manejo de la enfermedad. Esta transición debería ser un proceso estructurado comenzando al inicio de la adolescencia, con el objetivo de suplir las necesidades médicas, psicosociales y educativas de estos pacientes, dándoles las habilidades necesarias para un manejo independiente englobando todos los aspectos de su enfermedad.¹² Varios estudios han demostrado que estos programas mejoran el pronóstico y la calidad de vida relacionada con la salud de estos pacientes.^{1,41,42,43}

Una transición inadecuada está asociada a pérdida del seguimiento, mayor riesgo de abandono del tratamiento, brotes y mayor discapacidad por mal control de la artritis y uveítis, especialmente en pacientes jóvenes con tendencia a actitudes de riesgo que conllevan un empeoramiento de su enfermedad. Para disminuir este riesgo se han creado programas estructurados en los que generalmente hay un coordinador de transición responsable de la comunicación entre el equipo pediátrico y el adulto de seguimiento reumatológico. Es imprescindible la educación de los adolescentes para que comprendan su enfermedad y sus opciones de tratamiento, así como

la individualización en cada caso. La ayuda psicosocial y los grupos de apoyo han reflejado un impacto positivo en los pronósticos, aumentando la satisfacción del paciente y facilitando la adherencia a estos programas de transición.^{12,41,42,43,44}

Existen varios obstáculos para el éxito de estos programas como la ausencia de herramientas que valoren de forma objetiva la actividad de la enfermedad en el adulto, la ausencia de guías de tratamiento específicas, la ausencia de reumatólogos específicamente para adolescentes, la escasez de recursos en algunos centros y el cómo seleccionar a los pacientes que deben seguir estos programas. Por ello, se debería hacer un esfuerzo en estandarizar estos procesos de transición para reducir el riesgo de pérdida de seguimiento, los brotes y la discapacidad.^{1,12,42,43,44}

TRATAMIENTO

El tratamiento de la AIJ debe iniciarse de forma precoz, ya que existe una “ventana terapéutica” en la que se obtiene mejor respuesta, así como debe realizarse de forma individualizada, en función del subtipo de AIJ, la edad al debut, el tipo de afectación y su gravedad.^{3,5}

Es un tratamiento complejo, que debe llevarse a cabo en centros especializados. Las posibilidades terapéuticas son amplias (Figura 16).³ El abordaje ha cambiado ante la aparición de los nuevos FAME dirigidos, el aumento de ensayos clínicos enfocados en la población pediátrica y la aparición de guías y recomendaciones de manejo realizadas por expertos de sociedades científicas (ACR, EULAR, PReS, etc.).⁵

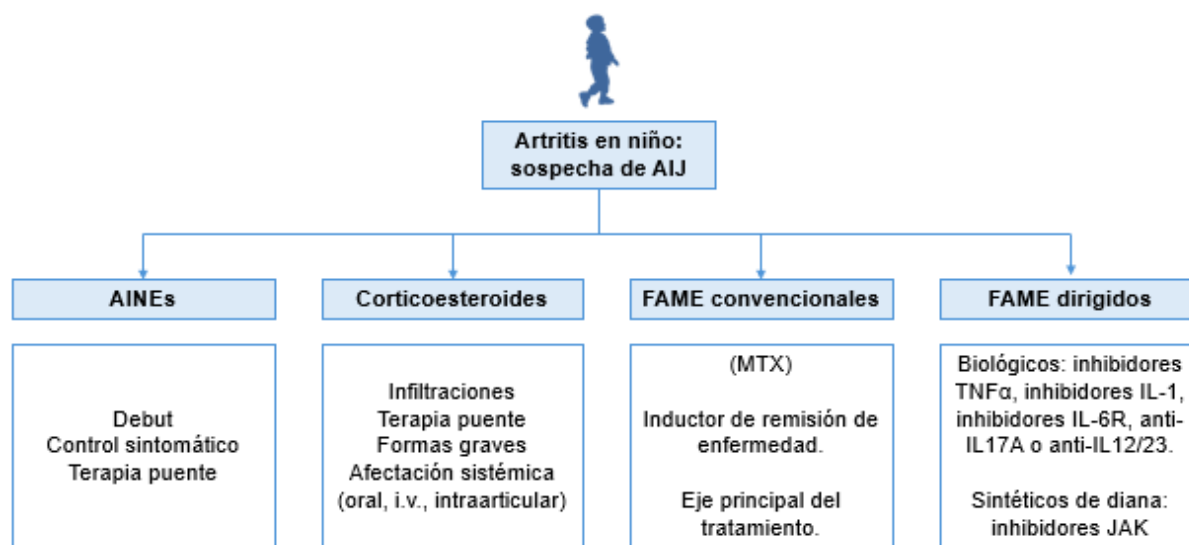
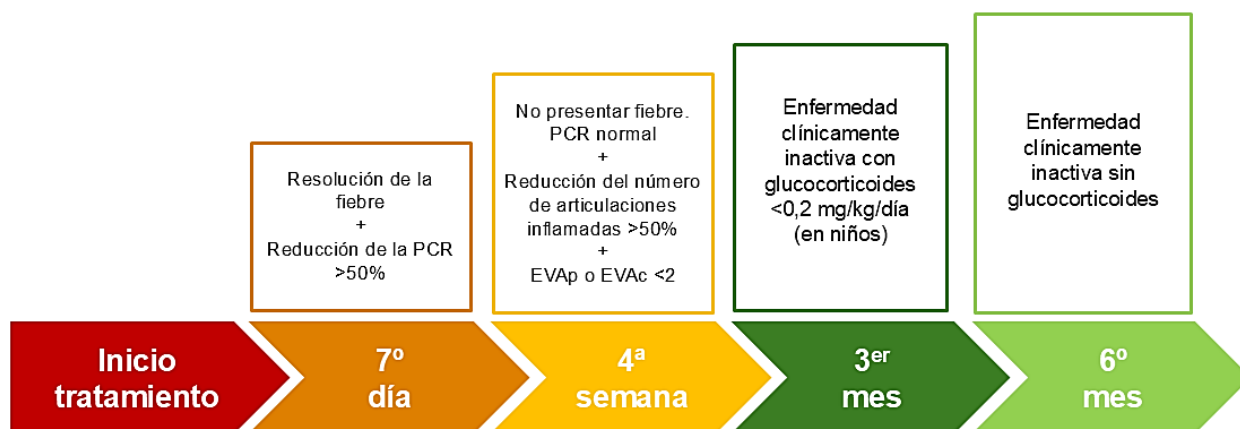


Figura 16. Intervenciones farmacológicas en AIJ.¹⁵

MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA AIJ SISTÉMICA

En el 2022, EULAR y PReS decidieron reunirse para redactar unas Guías de Práctica Clínica para el diagnóstico y manejo de la AIJ sistémica y la enfermedad de Still del adulto, tratando ambas como una misma entidad.¹³ El objetivo del tratamiento es un control rápido de los síntomas inflamatorios, prevenir los brotes y disminuir la morbilidad y la aparición de complicaciones graves.⁵

La estrategia a seguir es lo que en inglés se denomina "*treatment to target*" (T2T). El principio de T2T en el manejo es aumentar o disminuir el uso de FAMEs (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) en función de la actividad de la enfermedad, teniendo como objetivo principal la remisión libre de tratamiento.¹³ Dicha desescalada y suspensión del tratamiento a los 6 meses-1 año evita la exposición innecesaria a fármacos inmunosupresores.⁵ Para conseguirlo, se recomiendan los siguientes objetivos intermedios (Figura 17).¹³



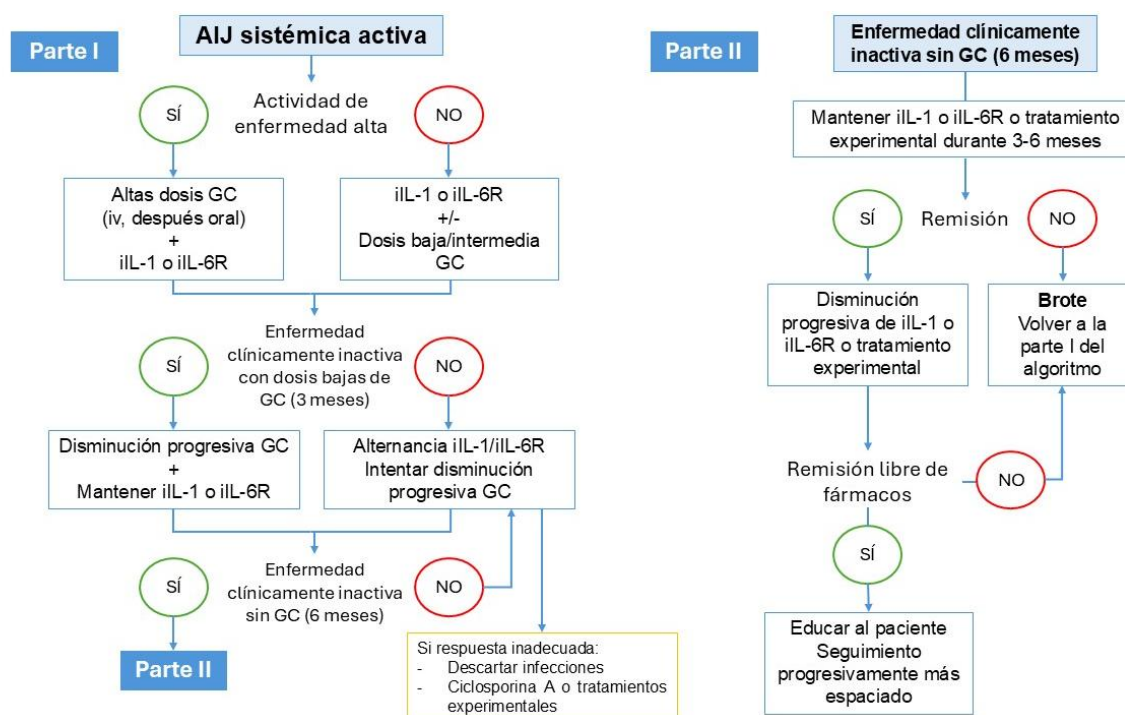
EVAp: evaluación global de la enfermedad por el paciente. EVAc: evaluación global de la enfermedad por el médico (escala del 1-10). Al interpretar estos resultados, tener en cuenta que los fármacos inhibidores de IL-6 pueden producir un aumento de PCR.

Figura 17. Objetivos en la desescalada de fármacos en la estrategia T2T para tratar la AIJs ¹³

Para evitar el uso prolongado de glucocorticoides (GC) sistémicos como único tratamiento para lograr el objetivo T2T, el uso de inhibidores de IL-1 (anakinra, canakinumab) e IL-6 (tocilizumab) debería priorizarse dado la gran evidencia y eficacia que presentan. La aparición de estas nuevas terapias ha cambiado el curso de la enfermedad, dejando el uso de glucocorticoides limitado o, incluso, evitado. La evidencia muestra que son más eficaces altas dosis de GC que bajas, que deberían considerarse en el debut de la enfermedad o con la presencia de ciertos síntomas severos. No obstante, hay pacientes que no requieren del uso de GC, empleando directamente los nuevos biológicos (FAMEb) con dianas terapéuticas específicas (IL-1 e IL-6), evitando los efectos a largo plazo como el retraso en el crecimiento, defectos en la mineralización ósea y el síndrome metabólico que producen los GC.^{13,45}

A pesar de la poca cantidad de ensayos clínicos realizados con fármacos inhibidores de IL-1 e IL-6, los expertos recomiendan fuertemente su empleo basándose en la evidencia de la práctica clínica diaria, apoyando su eficacia y seguridad para controlar la enfermedad (síntomas sistémicos y articulares) y para limitar la exposición a GC. A pesar de que los eventos adversos son raros, aparecen más frecuentemente con el uso de inhibidores de IL-6.^{13, 45}

Los inhibidores de IL-1 e IL-6 deberían iniciarse precozmente cuando el diagnóstico esté establecido, antes de los 3 meses desde el inicio de los síntomas si fuera posible. Los datos demuestran buen pronóstico a corto plazo y altas tasas de enfermedad clínicamente inactiva sin glucocorticoides. Así mismo, se debe lograr el objetivo de remisión sin GC durante 3-6 meses antes de iniciar la desescalada progresiva en la administración de FAMEs dirigidos biológicos (Figura 18).^{13, 45,46}



GC: glucocorticoides. iIL-1: inhibidores interleucina 1. i IL-6R: inhibidores receptor interleucina 6.

Figura 18. Algoritmo de tratamiento de la AIJ sistémica.^{13,47} Adaptado de: *EULAR/PRoS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease*. *Ann Rheum Dis*. 2024;1-4 y 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res*. 2022;74(4):521–37.

El uso de FAMES convencionales (como el metotrexato) en combinación con los FAME biológicos no ha demostrado ser superior al uso de FAMEb en monoterapia. Se puede emplear para evitar el uso de GC, pero realmente está en desuso. Se podrían considerar en regiones donde no hay acceso a inhibidores de IL-1 e IL-6.^{13,46} En cuanto al uso de AINEs, queda limitado al manejo sintomático de la fiebre y la artralgia durante el proceso diagnóstico de la enfermedad, careciendo de efectos sobre la evolución de esta.^{13,45}

El objetivo de remisión libre de tratamiento es ahora posible en la mitad de los casos gracias a la incorporación de inhibidores de IL-1 e IL-6 en el tratamiento de la AIJs. No obstante, hay pacientes que no responden a estos fármacos, por lo que implica que hay otras vías patogénicas involucradas en la enfermedad que deben ser investigadas para conseguir nuevas dianas terapéuticas.^{13,48}

MANEJO FARMACOLÓGICO DE LAS FORMAS DE AIJ NO SISTÉMICAS

Al igual que en la AIJ sistémica, se han hecho grandes avances en el tratamiento y manejo del resto de categorías, con una mejoría pronóstica importante. Ahora el foco está en alcanzar la remisión temprana sin secuelas, mediante decisiones compartidas en torno a un objetivo concreto, ajustando el tratamiento a este. La variabilidad en la presentación clínica y evolución de los distintos subtipos de AIJ implica distintas terapias, dianas y estrategias.^{5,49}

Basado en las guías actualizadas de 2019 y 2021 del *American College of Rheumatology* (ACR) estas son las estrategias que pueden emplearse en el tratamiento de las formas no sistémicas de AIJ (Tabla 16), sus algoritmos (Figuras 19 y 20) y las características de los fármacos que se emplean (Tabla 17).

Tabla 16. Estrategias de tratamiento de las formas no sistémicas de AIJ ^{5,47,49,50,51,52}

AIJ oligoarticular	Administración inicial de AINEs (sintomático). De elección el naproxeno. GC intraarticulares (hexacetonida de triamcinolona, de elección), fuertemente recomendados si oligoartritis activa. GC orales (no recomendados). Un ensayo clínico demostró que la terapia combinada de GC intraarticulares y MTX reducía en frecuencia los brotes de sinovitis, aunque no mejoraba la efectividad del GC. ⁵³
	En caso de fallo del tratamiento sintomático o en pacientes de riesgo (afectación de tobillos, muñecas, cadera, articulación sacroilíaca o temporomandibular, enfermedad erosiva o entesitis, retraso diagnóstico, marcadores inflamatorios elevados y enfermedad simétrica) se recomiendan los FAMEc. El MTX es de elección (sobre la leflunomida, sulfasalazina e hidroxicloroquina).
	Un análisis retrospectivo usando la base de datos alemana BIKER que incluía 370 pacientes con oligoartritis persistente tratados con metotrexato demostró tras 24 meses que el objetivo de JADAS mínima actividad de enfermedad (JADAS-10 ≤2) se había logrado en el 44% de los casos. ⁵⁴
	En casos refractarios con fracaso del tratamiento sintomático y un FAMEc, se debe añadir un FAMEb (anti-TNF o Tofacitinib/Abatacept).
AIJ poliarticular	En pacientes sin factores de riesgo se recomienda fuertemente terapia inicial con un FAMEc, por encima de los AINE en monoterapia. De elección el MTX (recomendado MTX en monoterapia sobre triple terapia FAMEc; o biológicos). Se pueden utilizar terapias puente (AINEs, GC intraarticulares, ciclos cortos de corticoides orales) de forma sintomática hasta optimizar tratamiento con FAME.
	En pacientes con actividad de la enfermedad moderada/alta o que no consiguen la remisión clínica, se prefiere terapia combinada de MTX con un FAMEb: inhibidores TNF (etanercept, adalimumab, golimumab), inhibidores IL-6R (tocilizumab) e inhibidores de coestimulación CTLA4 (abatacept).
	En caso de fracaso de lo anterior, se recomienda cambiar a un FAMEb alternativo, modificar la diana terapéutica (tocilizumab o abatacept) o un inhibidor JAK (FAME sintético de diana).
	Los inhibidores JAK son una opción prometedora para el tratamiento de la AIJ. El Tofacitinib fue aprobado en el 2020 para el tratamiento de la AIJ poliarticular en pacientes >2 años, intolerantes o con fracaso de los inhibidores TNF. ^{55,56,57}
Artritis relacionada con entesitis	Existen tres estrategias del tratamiento: <i>"the step-up plan"</i> (FAME en monoterapia inicial y adición de un biológico si fuera necesario), <i>"the early combination plan"</i> (inicio de un FAMEc y un biológico simultáneamente) y <i>"the biologic first plan"</i> (monoterapia inicial con un biológico). El estudio de seguimiento durante 3 años STOP-JIA demostró que la estrategia de combinación inicial de ambos grupos farmacológicos daba mejores resultados, así como el inicio temprano de biológicos proporcionaba una mejor evolución a largo plazo; por lo que una terapia inicial más agresiva refleja mejor pronóstico. ⁵⁸
	Los AINEs están fuertemente recomendados en pacientes con sacroilitis o entesitis. En artritis periférica emplear solo como terapia puente a un FAMEc o FAMEb.
	Los GC sistémicos están limitados a pacientes en los que los AINEs han fracasado, como terapia puente de corta duración. Las infiltraciones de GC en articulaciones periféricas, entesis y sacroilíacas se pueden emplear como adyuvantes de terapias sistémicas.
	Se recomienda el uso de inhibidores TNF (FAMEb) en pacientes con afectación axial y sacroilitis activa a pesar del uso de AINEs y pacientes con entesitis sin respuesta a AINEs.
Artritis psoriásica juvenil	Los FAMEc quedan como segunda línea de tratamiento. Se sugiere el uso de MTX en pacientes con ARE y artritis periférica persistente; y sulfasalazina en pacientes con afectación axial y fracaso de la terapia biológica o contraindicación.
	En pacientes con afectación periférica sin respuesta a FAMEc se recomienda la terapia combinada de FAMEc y FAMEb (etanercept, adalimumab).
	Recientemente se ha aprobado el uso de secukinumab, un anticuerpo monoclonal humanizado frente a IL-17A, que interactúa con el eje IL-23-IL-17, una vía importante en la patogénesis de las espondiloartritis (incluyendo la ARE). ⁵⁹
	Como terapia inicial se pueden emplear los AINEs y los GC tanto intraarticulares como sistémicos. Se emplean como tratamiento sintomático y terapia puente.
Artritis psoriásica juvenil	En pacientes con APsJ de características poliarticulares se emplean los FAMEc, de elección el MTX (recomendado sobre leflunomida o sulfasalazina).
	En caso de fallo o intolerancia al MTX, o factores de riesgo y alta actividad de enfermedad, se recomienda el uso de FAMEb. De elección los inhibidores TNF, en concreto el etanercept, siendo la molécula aprobada para la APsJ por su eficacia y seguridad en el tratamiento de manifestaciones periféricas, axiales y la afectación ocular, cutánea y ungueal (estudio CLIPPER ^{60,61}). Puede emplearse en combinación con el MTX.
	Recientemente se han aprobado otros biológicos que interactúan con las vías patogénicas de la APsJ, como el secukinumab (anti IL-17A) y el ustekinumab (anti-IL12/23).
	Los inhibidores JAK (FAME sintéticos de diana), como el Tofacitinib, son un tratamiento emergente en la artritis psoriásica en el adulto, que ha sido aprobada también para la forma juvenil.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos. GC: glucocorticoides. FAMEc: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales. FAMEb: FAME biológico. MTX: metotrexato. JADAS: *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*. TNF: factor de necrosis tumoral. CTLA4: *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*. JAK: janus quinasa.

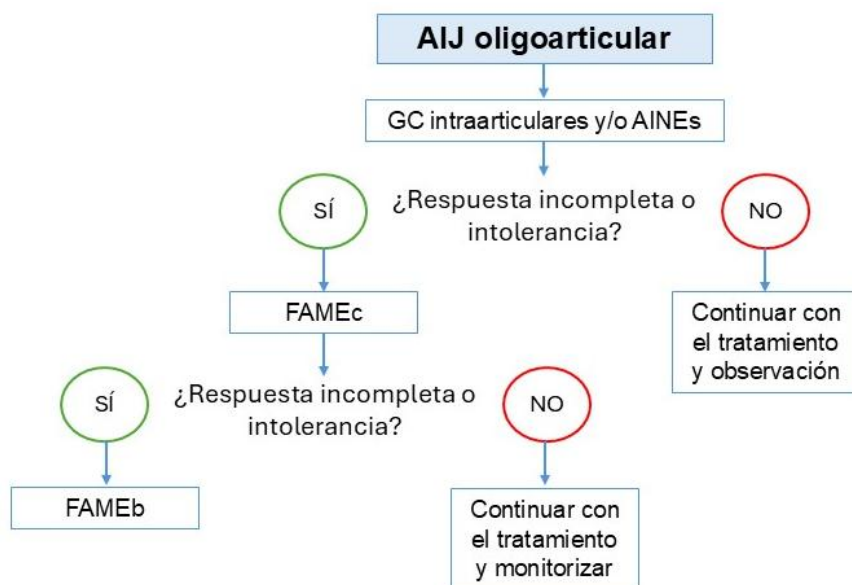


Figura 19. Algoritmo de tratamiento AIJ oligoarticular.⁴⁷ Adaptado de: 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2022;74(4):521–37.

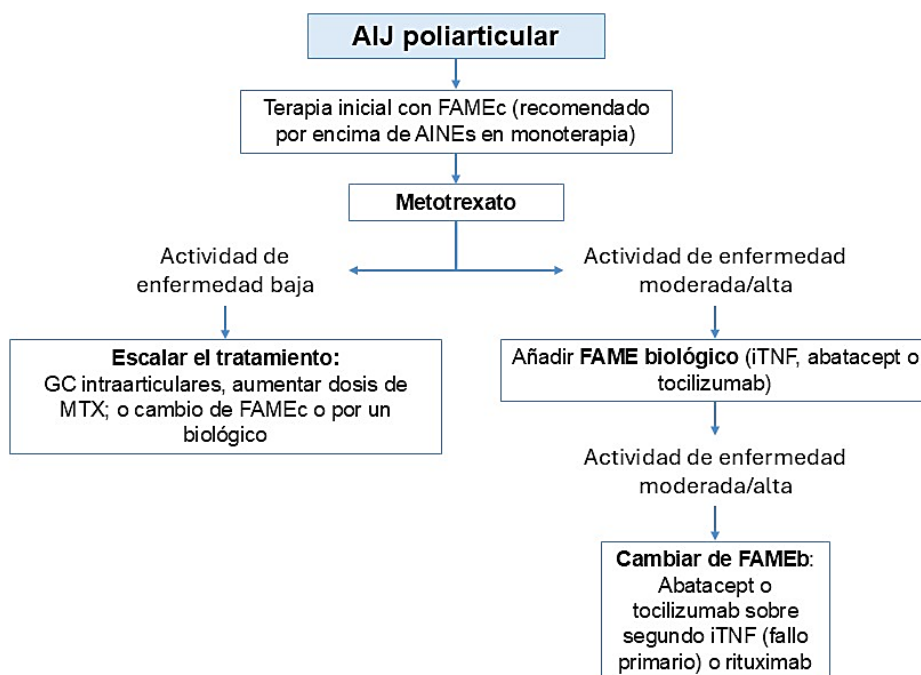


Figura 20. Algoritmo de tratamiento AIJ poliarticular.⁵¹ Adaptado de: 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res.* 2019;71(6):717–34

Tabla 17. Fármacos empleados para tratar la AIJ ^{2,3,10,49,50,62}

	Diana terapéutica	Dosis	Indicaciones	Efectos adversos	Monitorización
AINE					
Naproxeno	Inhibición de la ciclooxigenasa (COX), interfiere en la síntesis de prostaglandinas.	10-20 mg/kg/día v.o. cada 12 horas	Tratamiento sintomático hasta confirmación diagnóstica y/o desaparición del brote.	Trastornos GI.	No requiere. Valorar hemograma completo y función hepática (AST, ALT) cada 6-12 meses.
Glucocorticoides					
Prednisona	Unión a su receptor citoplasmático específico inhibiendo la síntesis de citocinas, prostaglandinas y leucotrienos; así como disminuyendo la proliferación de linfocitos.	1-2 mg/kg/día v.o. dosis única matutina	Tratamiento 1ª elección en AIJ sistémica. SAM.	Endocrino: Sd Cushing, obesidad troncular, retraso crecimiento. Piel: estrías, acné. Músculo-óseo: debilidad muscular, osteoporosis. Cardiovascular: HTA. Ojos: glaucoma, cataratas. Mayor riesgo de infecciones.	Hemograma completo, función hepática (AST, ALT) y renal (creatinina), el primer mes tras iniciar tratamiento y cada 3-4 meses posteriormente.
Metilprednisolona		10-20 mg/kg/dosis i.v.			
hexacetonida de triamcinolona		20-40 mg, según tamaño articular (intraarticular). Suelen realizarse infiltraciones cada 3 meses.	Tratamiento de 1ª elección en oligoartritis y terapia puente en otras formas de AIJ.		
FAME convencionales					
Metotrexato	Análogo estructural del ácido fólico. Inhibe la dihidrofolato reductasa y la síntesis de ADN.	10-20 mg/m² v.o. o s.c. semanal	Fármaco de elección como primer inductor de remisión en AIJ.	Trastornos GI. Teratógenos. Rara vez elevación de transaminasas, pancitopenia y fallo hepático.	Hemograma completo, función renal (creatina) y función hepática (AST, ALT), el primer mes tras iniciar tratamiento y cada 3-4 meses posteriormente.
Leflunomida	Inhibe la proliferación de células T, bloqueando la síntesis de pirimidina.	<20 kg: 10 mg v.o. cada 2 días. 20-40 kg: 10 mg/día v.o. >40 kg: 20 mg/día v.o.	2ª línea de tratamiento FAMEc en casos refractarios de AIJ.		
Sulfasalazina	Efecto inmunosupresor, aún no determinado.	Para ≥6 años. Iniciar con 10-15 mg/kg y aumentar hasta 30-50 mg/kg v.o., dos veces al día (2000 mg/día)			
FAME dirigidos biológicos					
Etanercept	Inhibición TNFα	Para ≥2 años. 0.8 mg/kg s.c. en una dosis semanal (50 mg/semana)	AIJp tras fracaso de MTX. ARE y APsJ.	Reacciones infusionales. Mayor riesgo infecciones.	Hemograma completo y función hepática (AST, ALT) al inicio y posteriormente anual.
Adalimumab		Para ≥2 años. 24 mg/m² s.c. cada 2 semanas.			
Golimumab		Para ≥2 años. 30 mg/m² s.c. cada 4 semanas.	AIJp tras fracaso de 1ª línea		
Anakinra	Inhibición IL-1	Para ≥8 meses. 1-2 mg/kg/día s.c.	AIJs. SAM.	Reacciones infusionales. Alteraciones hematológicas. Mayor riesgo infecciones.	Hemograma completo y función hepática (AST, ALT) al inicio, primer mes y posteriormente cada 3-4 meses.
Canakinumab		Para ≥2 años. 4 mg/kg s.c. cada 4 semanas	AIJs.		
Tocilizumab	Inhibición del receptor de IL-6	Para ≥2 años. 8 mg/kg cada 2-4 semanas i.v. o s.c.	AIJs. 2ª línea tratamiento en AIJp.	Alteraciones hematológicas. Toxicidad hepática. Mayor riesgo infecciones.	Hemograma completo y función hepática (AST, ALT) al inicio, primer mes y posteriormente cada 3-4 meses. Perfil lipídico al inicio y posteriormente cada 6 meses.

Abatacept	Análogo de CTLA-4	Para ≥2 años. 10 mg/kg i.v. semanas 0, 2 y 4, posteriormente cada 4 semanas.	AIJs severa. 2ª línea tratamiento en AIJp.	Mayor riesgo infecciones.	No requiere.
Secukinumab	Inhibición IL-17A	Para ≥2 años. 75-150 mg s.c. semanas 0, 1, 2, 3 y 4, posteriormente cada 4 semanas.	ARE. APsJ.	Mayor riesgo de infecciones. Trastornos GI. Eritema en lugar de inyección.	No requiere. Valorar hemograma completo, función hepática (AST, ALT) y renal (creatinina) cada 6 meses.
Ustekinumab	Inhibición IL-12/23	Para ≥6 años. 0.75 mg/kg s.c. semanas 0 y 4, posteriormente cada 12 semanas.	APsJ.		Hemograma completo y panel metabólico completo al inicio. Valorar repetir cada 6 meses.
FAME dirigidos sintéticos de diana					
Tofacitinib	Inhibición JAK	Para ≥2 años. 3.2-5 mg v.o. dos veces al día.	Casos refractarios de AIJp y AIJs. ARE. APsJ.	Mayor riesgo infecciones. HTA. Embolismo pulmonar.	Hemograma completo y función hepática (AST, ALT) al inicio, primer mes y posteriormente cada 3-4 meses. Perfil lipídico al inicio y posteriormente cada 6 meses.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos. v.o.: vía oral. i.v.: intravenosa. s.c.: subcutánea. GI: gastrointestinal. TNFα: factor de necrosis tumoral alfa. IL: interleucina. CTLA: *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen*. JAK: janus quinasa. MTX: metotrexato. AIJp: poliarticular. AIJs: sistémica. ARE: artritis relacionada con entesitis. APsJ: artritis psoriásica juvenil. SAM: síndrome activación macrófaga.

El ACR en el 2021 propuso una guía para el tratamiento de la AIJ con recomendaciones de terapias no farmacológicas, monitorización del tratamiento, inmunizaciones y pruebas de imagen. La evidencia para todas las recomendaciones fue clasificada como de baja calidad, ya que la mitad de ellas son recomendaciones condicionales. No obstante, los pacientes y familiares participantes en el proceso de toma de decisiones de esta guía consideraron que eran recomendaciones relevantes y aplicables al día a día de los pacientes con AIJ, ya que habían sido solicitadas por estos mismos. Tiene gran importancia involucrar a los pacientes y sus cuidadores en el proceso, para conseguir una buena alianza terapéutica y asegurar la adhesión al tratamiento.^{13,62}

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA AIJ

La terapia física y ocupacional se recomienda independientemente de la terapia farmacológica concomitante. Permite mantener o mejorar el rango de movimiento articular, mejorar la fuerza y resistencia, revierte déficits funcionales, previene lesiones y promueve la participación en las actividades básicas de la vida diaria (ABVD), las rutinas familiares y otras ocupaciones.⁶² No es necesario limitar la actividad física más allá de la propia que el niño tolere, fomentando en periodos de remisión la práctica deportiva, beneficiosa para cualquier niño.⁵

Una dieta sana y equilibrada, adecuada a la edad, que cubra todos los requerimientos nutricionales está fuertemente recomendada; mientras que el uso de una dieta específica para la AIJ está fuertemente contraindicado.⁶² En general, no es necesaria la suplementación. Sin embargo, algunos tratamientos deben ir asociados a suplementos: ácido fólico para pacientes tratados con metotrexato por su mecanismo de acción; y, calcio y vitamina D en caso de tratamiento prolongado con glucocorticoides para reducir el riesgo de osteoporosis.³

MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

Además del seguimiento de la enfermedad para ir modificando el tratamiento, es necesaria la monitorización para garantizar la seguridad farmacológica.¹³ Antes del inicio de cualquier tratamiento se recomienda un estudio de laboratorio básico en todo paciente para identificar posibles contraindicaciones al fármaco específico. Este debe incluir: hemograma completo y pruebas de función hepática en todos, así como pruebas de función renal

y perfil lipídico para algunos fármacos en concreto (Tabla 17). Con el uso de medicaciones teratogénicas (como metotrexato o leflunomida) debe considerarse la prueba de embarazo previa a la administración y se recomienda el uso de métodos anticonceptivos.⁶²

Algunos expertos coinciden en que la monitorización debería ser menos importante en la población pediátrica que en adultos con más comorbilidades. No obstante, otros expertos recomiendan fuertemente monitorizar de forma rutinaria a estos pacientes para identificar reacciones adversas raras, pero graves.⁶²

Los estudios microbiológicos recomendados son: serologías de virus hepatótrofos (VHB y VHC) previo al inicio de tratamientos con GC a dosis altas, FAMEc o terapia dirigida; despistaje de tuberculosis previo al inicio de tratamiento con biológicos; y asegurar la pauta vacunal completa previa al inicio del tratamiento.^{5,62}

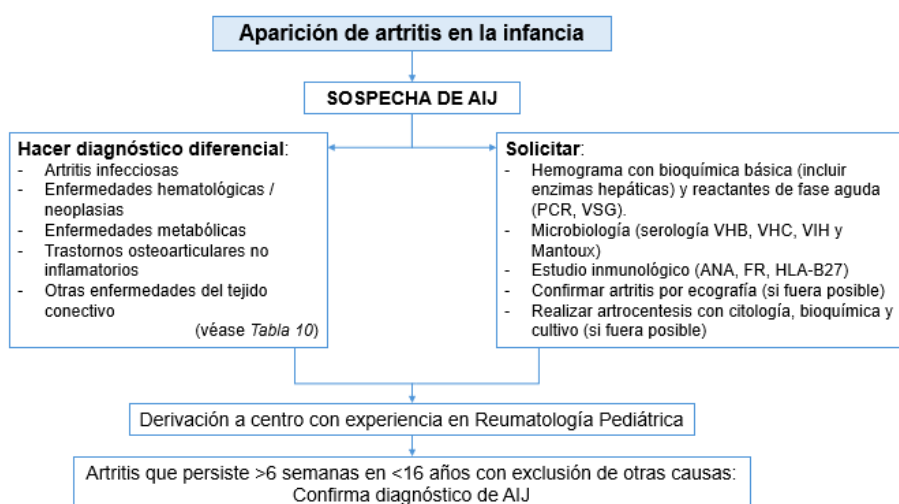
INMUNIZACIONES

La evidencia apoya fuertemente los beneficios y la seguridad de las vacunas en pacientes con AIJ. Se ha demostrado que las inmunizaciones no desencadenan ningún brote. Siempre que sea posible, se debe seguir el calendario vacunal de la región y se recomienda fuertemente la vacuna anual frente al virus de la gripe en pacientes con AIJ.⁶² Las vacunas son esenciales en estos pacientes por su mayor riesgo de infección debido a los tratamientos inmunosupresores, recomendándose fuertemente las vacunas inactivadas, mientras que las vacunas vivas atenuadas están contraindicadas condicionalmente.^{5,62}

En aquellos pacientes no inmunizados con AIJ activa se recomienda la inmunización frente a sarampión, rubeola y varicela antes del inicio de la medicación inmunosupresora. Esta recomendación excluye a la AIJ sistémica, ya que no se puede permitir un retraso en el inicio del tratamiento a la espera de las vacunas.⁶²

ATENCIÓN PRIMARIA Y AIJ

El reconocimiento precoz de esta enfermedad por parte del Pediatra de Atención Primaria es fundamental para evitar secuelas y complicaciones a largo plazo. Cualquier caso sospechoso de AIJ debe ser derivado de forma precoz a un centro especializado en Reumatología Pediátrica para su estudio y seguimiento. Hasta que el niño sea valorado por el especialista, desde Atención Primaria se podrá iniciar el estudio de artritis en el niño, haciendo un exhaustivo diagnóstico diferencial e iniciando tratamiento con AINEs (Figura 21).³



Estas recomendaciones son orientativas y deben ser complementarias a una anamnesis detallada y una exploración física completa del aparato locomotor (véase *Diagnóstico*).

Figura 21. Algoritmo del manejo inicial en niño con sospecha de AIJ³

Una vez diagnosticada la enfermedad, será fundamental la vigilancia del paciente por mayor riesgo de infecciones graves por el tratamiento inmunosupresor y la aparición de brotes de la enfermedad, el seguimiento del calendario vacunal y llevar a cabo actividades de promoción de la salud. Así mismo, se deben hacer controles analíticos periódicos y asegurar que el paciente realice sus screenings oftalmológicos regulares. Finalmente, acompañar y educar al paciente y a su familia en el curso de esta enfermedad crónica, siempre de forma conjunta y coordinada con el especialista en Reumatología Pediátrica.³

CONCLUSIONES

La Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) constituye un grupo heterogéneo de artritis crónicas de inicio en la infancia que, debido a su complejidad, han sido objeto de múltiples avances en los últimos años. A lo largo de esta revisión se han abordado los aspectos más relevantes de la enfermedad con el objetivo de ofrecer una visión actualizada de esta entidad, extrayendo las siguientes conclusiones:

- Aunque la clasificación ILAR ha sido fundamental para estandarizar el diagnóstico de AIJ y ha demostrado efectividad en investigación, sus limitaciones en cuanto a homogeneidad de los subgrupos y escasa diferenciación entre entidades que aparecen en niños y adultos, de aquellas exclusivas de la infancia, han fomentado la aparición de nuevas clasificaciones, como la propuesta por PRINTO, integrando biomarcadores (ANA, FR, ACCP, HLA-B27) y facilitando una transición más coherente hacia la etapa adulta. El debate se sustenta en la idea de que la AIJ no es una enfermedad única, sino un grupo de diferentes trastornos. No obstante, aún no se ha llegado a un consenso al respecto, empleándose hasta el momento la clasificación ILAR, a la espera de una nueva clasificación que muestre mejores resultados.
- La AIJ es la enfermedad reumática crónica más frecuente en la infancia, pero con una prevalencia y distribución heterogénea en función del subtipo, el origen étnico y la región geográfica. Esto refuerza la necesidad de estudios multicéntricos y representativos a nivel global.
- La AIJ es el resultado de una interacción compleja entre predisposición genética e influencias ambientales. Su fisiopatología, aun mayoritariamente desconocida, implica tantos mecanismos autoinmunes como autoinflamatorios según el subtipo. Esto justifica las diferencias en estrategias terapéuticas entre categorías y la necesidad de investigar nuevas dianas específicas para el tratamiento de estos pacientes.
- La AIJ es un diagnóstico de exclusión, basado fundamentalmente en una anamnesis y exploración física completas, así como el apoyo de pruebas complementarias (de laboratorio y de imagen).
- Las complicaciones tienen un impacto grave sobre la salud y calidad de vida del paciente, por lo que es esencial un seguimiento estrecho desde fases tempranas. La uveítis anterior es la más frecuente y requiere controles oftalmológicos con una periodicidad variable según el subtipo de AIJ, considerando como factores de riesgo los ANA positivos, la edad temprana de inicio de enfermedad o el sexo femenino. El síndrome de activación macrofágica es la más grave y precisa de una actuación rápida, ya que podría ser mortal. Finalmente, las alteraciones del crecimiento y la afectación temporomandibular implican secuelas importantes a largo plazo.
- El diagnóstico precoz y seguimiento riguroso con herramientas estandarizadas son claves para mejorar el pronóstico funcional, prevenir daños irreversibles y valorar adecuadamente la respuesta al tratamiento.

Actualmente, no existe ningún biomarcador o escala específicos que valoren la actividad de la enfermedad.

- A pesar de los avances terapéuticos en la era biológica, un porcentaje relevante de pacientes mantienen actividad inflamatoria o sufre brotes en la edad adulta, siendo incapaces de alcanzar la remisión libre de tratamiento. Esto hace imprescindible continuar la investigación en predictores de evolución y respuesta terapéutica.
- La estrategia “*treat to target*” (T2T) empleando los nuevos fármacos dirigidos (biológicos y sintéticos de diana), ha transformado el manejo de la AIJ. El objetivo es lograr la remisión libre de tratamiento. Aun así, sigue habiendo casos refractarios, lo que enfatiza la necesidad de seguir investigando nuevas vías patogénicas y sus dianas terapéuticas.
- El papel del Pediatría de Atención Primaria es esencial en la detección precoz de la AIJ, en la derivación al especialista en Reumatología Pediátrica y en su seguimiento coordinado entre los diferentes servicios, asegurando la continuidad asistencial y calidad de vida a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Palman J, Shoop-Worrall S, Hyrich K, McDonagh JE. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2018;32(2):206–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.10.004>
2. Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baidam EM, Oldershaw RA. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol*. 2021;19(1):1–14.
3. Urbaneja Rodríguez E, Solís Sánchez P. Artritis idiopática juvenil. *Pediatría Integr*. 2017;XXI(3):170–82.
4. Küçükali B, Yıldız Ç, Gülle BT, Gezgin Yıldırım D, Bakkaloğlu SA. Evaluation of ILAR and PRINTO classifications for juvenile idiopathic arthritis: oligoarticular JIA vs early-onset ANA-positive JIA. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2025;44(3):1307–16. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10067-025-07340-z>
5. Bethencourt Baute JJ, Bustabad Reyes MS, Clemente Garulo D, Iglesias Jiménez E, Magallares López B, Medrano San Ildefonso M, et al. *Manual SER Reumatología Pediátrica*. 2º. Bethencourt Baute JJ, Torrente Segarra V, editors. 2024.
6. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: First steps, pediatric rheumatology international trials organization international consensus. *J Rheumatol*. 2019;46(2):190–7.
7. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390–2.
8. Jabs DA, Acharya NR, Chee SP, Goldstein D, McCluskey P, Murray PI. Classification criteria for Juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2021;176(5):139–48.
9. de Inocencio Arocena J, Udaondo Gascón C. Artritis idiopática juvenil. Criterios de clasificación. Índices de actividad. *Protoc diagn ter pediatr* [Internet]. 2020;2(1):27–36. Available from: www.aeped.es/protocolos/
10. Long AM, Marston B. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Rev*. 2023;44(10):565–75.
11. La Bella S, Rinaldi M, Di Ludovico A, Di Donato G, Di Donato G, Salpietro V, et al. Genetic Background and Molecular Mechanisms of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3).
12. Rygg M, Ramos FO, Nordal EB. What have we learned from long-term studies in juvenile idiopathic arthritis? – Prediction, classification, transition. *Pediatr Rheumatol*. 2025;23(1).
13. Fautrel B, Mitrovic S, Matteis A De, Bindoli S, Antón J, Belot A, et al. EULAR / PReS recommendations for the diagnosis and management of Still ' s disease , comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still ' s disease. *Ann Rheum Dis*. 2024;1–14.
14. Thatayakitom A, Modica R, De Leucio A. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Rev*. 2023;44(10):565–75.
15. Huang HYR, Wireko AA, Miteu GD, Khan A, Roy S, Ferreira T, et al. Advancements and progress in juvenile idiopathic arthritis: A Review of pathophysiology and treatment. *Med (United States)*. 2024;103(13).
16. Rigante D, Bosco A, Esposito S. The Etiology of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49(2):253–61.
17. Kessel C, Hedrich CM, Foell D. Innately Adaptive or Truly Autoimmune: Is There Something Unique About Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis? *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(2):210–9.
18. Pelassa S, Raggi F, Rossi C, Bosco MC. MicroRNAs in Juvenile Idiopathic Arthritis: State of the Art and Future Perspectives. *Biology (Basel)*. 2023;12(7):9–11.
19. Mahmud SA, Binstadt BA. Autoantibodies in the pathogenesis, diagnosis, and prognosis of juvenile idiopathic arthritis. *Front Immunol*. 2019;10:1–10.
20. Clarke SLN, Mageean KS, Maccora I, Harrison S, Simonini G, Sharp GC, et al. Moving from nature to nurture: A systematic review and meta-analysis of environmental factors associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2022;61(2):514–30.
21. Ravelli A, Consolaro A, Schiappapietra B, Martini A. The conundrum of juvenile psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:40–3.
22. Carlsson E, Beresford MW, Ramanan A V., Dick AD, Hedrich CM. Juvenile idiopathic arthritis associated uveitis. *Children*. 2021;8(8):1–15.
23. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis–Associated Uveitis. *Arthritis Care Res*. 2019;71(6):703–16.

24. Bou R, Adán A, Borrás F, Bravo B, Calvo I, De Inocencio J, et al. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. *Rheumatol Int.* 2015;35(5):777–85.
25. Stoll ML, Kau CH, Waite PD, Cron RQ. Temporomandibular joint arthritis in juvenile idiopathic arthritis, now what? *Pediatr Rheumatol.* 2018;16(1):1–14.
26. Cuadros EN, Zavala RG, Rego GD cordovés. Síndrome de activación macrofágica. *Protoc diagn ter pediatr.* 2020;2:89–100.
27. Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Macrophage activation syndrome: Early diagnosis is key. *Open Access Rheumatol Res Rev.* 2018;10:117–28.
28. Aljaberi N, Tronconi E, Schultert G, Grom AA, Lovell DJ, Huggins JL, et al. The use of S100 proteins testing in juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory diseases in a pediatric clinical setting: A retrospective analysis. *Pediatr Rheumatol.* 2020;18(1):10–5.
29. Harel M, Fauteux-Daniel S, Girard-Guyonvarc'h C, Gabay C. Balance between Interleukin-18 and Interleukin-18 binding protein in auto-inflammatory diseases. *Cytokine.* 2022;150.
30. Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborat. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(3):566–76.
31. Binstadt BA, Nigrovic PA. The Conundrum of Lung Disease and Drug Hypersensitivity-like Reactions in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(7):1122–31.
32. Petrongari D, Di Filippo P, Misticoni F, Basile G, Di Pillo S, Chiarelli F, et al. Lung Involvement in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A Narrative Review. *Diagnostics.* 2022;12(12).
33. Murias S, Alcobendas R, Udaondo C. Artritis. Diagnóstico diferencial. *Protoc diagn ter pediatr.* 2020;2(5):17–26.
34. Edwards CJ, Collado P, Agostino M a D, Hemke R, Maas M, Martini A, et al. EULAR-PRs points to consider for the use of imaging in the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1946–57.
35. Barthel D, Ganser G, Kuester RM, Onken N, Minden K, Girschick HJ, et al. Inflammatory bowel disease in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologics. *J Rheumatol.* 2015;42(11):2160–5.
36. Magni-Manzoni S. Ultrasound in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol [Internet].* 2016;14(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12969-016-0096-2>
37. Hemke R, Herregods N, Jaremko JL, Åström G, Avenarius D, Becce F, et al. Imaging assessment of children presenting with suspected or known juvenile idiopathic arthritis: ESSR-ESPR points to consider. *Eur Radiol.* 2020;30(10):5237–49.
38. Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, Davi S, Calandra S, Lanni S, et al. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol [Internet].* 2016;14(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12969-016-0085-5>
39. Balay-Dustrude E, Shenoi S. Current Validated Clinical and Patient Reported Disease Outcome Measures in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Open Access Rheumatol Res Rev.* 2023;15(October):189–206.
40. Glerup M, Rypdal V, Arnstad ED, Ekelund M, Peltoniemi S, Aalto K, et al. Long-Term Outcomes in Juvenile Idiopathic Arthritis: Eighteen Years of Follow-Up in the Population-Based Nordic Juvenile Idiopathic Arthritis Cohort. *Arthritis Care Res.* 2020;72(4):507–16.
41. Mikola K, Rebane K, Arnstad ED, Berntson L, Fasth A, Glerup M, et al. Transitioning patients with juvenile idiopathic arthritis to adult care: the Nordic experience. *Pediatr Rheumatol [Internet].* 2022;20(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12969-022-00742-2>
42. Elías Pollina J, Martí Carrera E, Romero Otero J. Unidades de transición. *Protoc diagn ter pediatr.* 2018;31(3):105–6.
43. Foster HE, Minden K, Clemente D, Leon L, McDonagh JE, Kamphuis S, et al. EULAR/PRs standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(4):639–46.
44. Şahin N, Baykal GÖ, Açar C, Aydın PÖA, Baba Ö, Bağlan E, et al. Consensus on transition care for juvenile idiopathic arthritis: a Delphi study with youth, caregivers, and health professionals. *Pediatr Rheumatol .* 2024;22(1).
45. Grevich S, Shenoi S. Update on the management of systemic juvenile idiopathic arthritis and role of IL-1 and

IL-6 inhibition. *Adolesc Health Med Ther*. 2017;Volume 8:125–35.

46. Beukelman T, Tomlinson G, Nigrovic PA, Dennos A, Del Gaizo V, Jelinek M, et al. First-line options for systemic juvenile idiopathic arthritis treatment: an observational study of Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plans. *Pediatr Rheumatol*. 2022;20(1):1–10.
47. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res*. 2022;74(4):521–37.
48. Erkens R, Esteban Y, Towe C, Schulert G, Vastert S. Pathogenesis and Treatment of Refractory Disease Courses in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Refractory Arthritis, Recurrent Macrophage Activation Syndrome and Chronic Lung Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2021;47(4):585–606.
49. Shenoi S, Horneff G, Aggarwal A, Ravelli A. Treatment of non-systemic juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(3):170–81.
50. Bridges JM, Mellins ED, Cron RQ. Recent progress in the treatment of non-systemic juvenile idiopathic arthritis. *Fac Rev*. 2021;10(23).
51. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res*. 2019;71(6):717–34.
52. Brunello F, Tirelli F, Pegoraro L, Dell’Apa F, Alfisi A, Calzamatta G, et al. New Insights on Juvenile Psoriatic Arthritis. *Front Pediatr*. 2022;10:1–7.
53. Ravelli A, Davì S, Bracciolini G, Pistorio A, Consolaro A, van Dijkhuizen EHP, et al. Intra-articular corticosteroids versus intra-articular corticosteroids plus methotrexate in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a multicentre, prospective, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2017;389(10072):909–16.
54. Raab A, Kallinich T, Huscher D, Foeldvari I, Weller-Heinemann F, Dressler F, et al. Outcome of children with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis compared to polyarthritis on methotrexate- data of the German BIKER registry. *Pediatr Rheumatol*. 2021;19(1):1–11.
55. Jones NT, Keller CL, Abadie RB, Bratton MB, Henderson EJ, Moore P, et al. Safety and Effectiveness of Tofacitinib in Treating Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis. *Cureus*. 2023;15(11):4–9.
56. Horneff G, Windschall D, Huegle B, Al. E. POS0287 Tofacitinib in Juvenile Idiopathic Arthritis: first year experience. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:385.
57. Melki I, Frémond ML. JAK Inhibition in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA): Better Understanding of a Promising Therapy for Refractory Cases. *J Clin Med*. 2023;12(14).
58. Kimura Y, Schanberg LE, Tomlinson GA, Riordan ME, Dennos AC, Del Gaizo V, et al. Optimizing the Start Time of Biologics in Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis: A Comparative Effectiveness Study of Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plans. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(10):1898–909.
59. Brunner HI, Foeldvari I, Alexeeva E, Ayaz NA, Calvo Penades I, Kasapcopur O, et al. Secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: A randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;82(1):154–60.
60. Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J, Chasnyk VG, et al. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: Part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1114–22.
61. Vojinovic J, Dehoorne J, Panaviene V, Susic G, Horneff G, Stanevicha V, et al. POS0169 Open-Label, Long-Term (10-Year) Study of the Safety of Etanercept in Children and Young Adults With Extended Oligoarticular, Enthesitis-Related, or Psoriatic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:313.2-314.
62. Onel K, Horton D LD et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA): Recommendations for Non-Pharmacologic Therapies, Medication Monitoring, Immunizations, and Imaging. *Arthritis Care Res*. 2023;74(4):505–20.

ANEXO 1. Resumen de las características clínicas, patogénicas y terapéuticas de las formas de AIJ (clasificación ILAR)

	AIJo	AIJp FR (-)	AIJp FR (+)	AIJs	ARE	APsJ
Demografía	2-4 años F > M	2-4 años y 6-12 años F > M	Adolescencia F > M	Infancia F = M	Adolescencia M > F	2-4 años y 9-11 años F ≈ M
Características de la artritis	≤ 4 articulaciones afectadas. Principalmente grandes articulaciones y en extremidades inferiores (rodilla, tobillo). Asimétrica (frecuentemente una sola articulación - rodilla).	≥ 5 articulaciones afectadas. Simétrica. Pequeñas y grandes articulaciones. En ocasiones, afectación columna cervical y/o articulación temporomandibular.	≥ 5 articulaciones afectadas. Principalmente pequeñas articulaciones (metacarpofalángicas y muñecas). Poliartritis simétrica, agresiva y erosiva.	Artralgias. 30-50% artritis crónica de evolución lenta. Afectando principalmente a muñecas, rodillas y tobillos o artritis temporomandibular asintomática.	Afectación mayoritaria en extremidades inferiores. Afectación axial (sacroilíaca, cadera y hombro).	Artritis asimétrica. Pequeñas y grandes articulaciones.
Manifestaciones sistémicas	30% uveítis (mayor riesgo si ANA+) Discrepancia en la longitud de las piernas	10% uveítis (mayor riesgo si edad de inicio temprana y ANA+)	Nódulos reumatoideos 10% uveítis	Fiebre, adenopatías, exantema eritematoso evanescente. Serositis (pericarditis, pleuritis y peritonitis), hepatoesplenomegalia. Síndrome de activación macrofágica (SAM). Fallo de crecimiento, osteoporosis	Uveítis anterior aguda. Entesitis. Enfermedad inflamatoria intestinal	Psoriasis, dactilitis, onicólisis, hoyuelos ungueales, uveítis (10-15%)
Equivalente en el adulto	-	Artritis reumatoide seronegativa	Artritis reumatoide seropositiva	Enfermedad de Still del adulto (ESA)	Espondiloartritis	Artritis psoriásica
Biomarcadores	60% ANA+	40% ANA+	FR+ (100%), ACCP+ (50%) 40% ANA+	Elevación de PCR, ferritina y plaquetas	45-85% HLA-B27+	50% ANA+
Genética	HLA-DRB1*08, HLA-DRB1*11, HLA-DPB1*02, HLA-DQB1*04, HLA-DRB1*13 (variante persistente), HLA-DRB1*01 (variante extendida)	HLA-DRB1*08 (formas poliarticular FR negativo), HLA-DRB1*0401 (formas poliarticulares FR positivo), HLA-DPB1*03	HLA-DRB1*01 HLA-DRB1*04, HLA-DAQ1*03 HLA-DQB1*03 HLA-DRB1*08	HLA-DRB1*11 HLA-DRB1*04 HLA-DQA1*05	HLA-B27	HLA-DAQ1*0401 HLA-DRB1*08 HLA-DQB1*0402 Menos frecuentemente HLA-B*27
Tipo de enfermedad	Autoinmune	Autoinmune Adaptativo		Autoinflamatoria	Autoinmune	Autoinmune (inicio temprano) y autoinflamatoria (inicio tardío)
Sistema inmune	Adaptativo			Innato	Adaptativo	Adaptativo (inicio temprano) e innato (inicio tardío)
Patogénesis	Desequilibrio entre células Th1/Th17 inflamatorias y células T reg.	Desequilibrio entre células Th1/Th17 inflamatorias y células T reg.		Activación anormal de fagocitos con hipersecreción de citoquinas proinflamatorias.	Activación de células T.	Activación autoinflamatoria en la sinovial y entesis. Procesos autoinmunes en tejidos extraarticulares.
	TNFα, IL-17, IFNγ, IL-6, IL-21	TNFα, IL-17, IFNγ, IL-6, IL-33, IL-21	TNFα, IL-6, IL-17, IL-23, IL-21	IL-1, IL6, IL-18, IL-37, IL-10	TNFα, IL-17, IL-23	TNFα, IL-17, IL-23
Tratamiento inicial	AINES + GC intraarticulares (si factores de riesgo + MTX)	Terapias puente (AINES, GC intraarticulares o sistémicos) + MTX		GC sistémicos + inhibidores IL-1 e IL-6R	AINES + GC intraarticulares +/- inhibidores TNF	AINES + GC intraarticulares o sistémicos +/- MTX
Fenotipo típico						

AIJo: artritis idiopática juvenil oligoartricular. AIJp: AIJ poliarticular. AIJs: AIJ sistémica. ARE: artritis relacionada con entesitis. APsJ: artritis psoriásica juvenil. ANA: anticuerpos antinucleares. FR: factor reumatoide. ACCP: antipéptido citrulinado. PCR: proteína C reactiva. HLA: *human leukocyte antigen*. TNFα: factor necrosis tumoral alfa. IL: interleucina. IFNγ: interferón gamma. AINE: antiinflamatorios no esteroideos. GC: glucocorticoides. MTX: metotrexato.

ANEXO 2. Glosario de términos y abreviaturas

Término	Definición ⁹
Artritis	Derrame articular o limitación de la movilidad con dolor o molestias en la articulación, que persiste durante al menos 6 semanas, que es observada por un médico, y que no se debe a trastornos mecánicos u otras causas identificables.
Dactilitis	Hinchazón de uno o más dedos, generalmente asimétrica, que se extiende más allá del margen articular.
Entesitis	Dolor o molestias en la inserción ósea de un tendón, ligamento, cápsula articular o fascia.
Dolor inflamatorio lumbosacro	Dolor lumbosacro en reposo con rigidez matutina que mejora con la actividad.
Hoyuelos ungueales	Un mínimo de dos fositas en uno o más uñas presentes en cualquier momento.
Fiebre cotidiana	Fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ una vez al día que vuelve a la basal ($\leq 37^{\circ}\text{C}$) entre los picos.
Serositis	Pericarditis, pleuritis o peritonitis.
Artritis de la articulación sacroilíaca	Molestias a la compresión directa sobre las articulaciones sacroilíacas.
Espondiloartritis	Inflamación de las entesis y articulaciones de la columna lumbosacra.
Uveítis	Uveítis crónica anterior diagnosticada por un oftalmólogo.

Abreviaturas	
AIJ	Artritis Idiopática Juvenil
AIJo	Oligoarticular
AIJp	Poliarticular
AIJs	Sistémica
ARE	Artritis relacionada con entesitis
APsJ	Artritis psoriásica juvenil
ILAR	<i>International League of Associations for Rheumatology</i>
PRINTO	<i>Pediatric Rheumatology International Trials Organisations</i>
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
EULAR	<i>European Alliance of Associations for Rheumatology</i> (antiguamente, <i>European League Against Rheumatism</i>)
PReS	<i>Pediatric Rheumatology European Society</i>
ANA	Anticuerpos antinucleares
FR	Factor reumatoide
ACCP	Antipéptido citrulinado
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
SAM	Síndrome de activación macrofágica
PCR	Proteína C reactiva
VSG	Velocidad de sedimentación globular
IL	Interleucina
TNF	Factor de necrosis tumoral
IFN	Interferón
MTX	Metotrexato
AINE	Antiinflamatorios no esteroideos
GC	Glucocorticoides